

28 OCT 2004



MINISTERIO  
DE INDUSTRIA, TURISMO  
Y COMERCIO



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

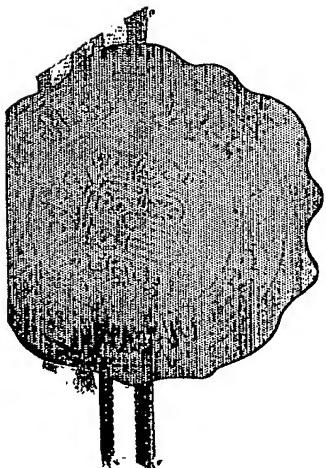
REC'D 09 NOV 2004

WIPO PCT

# CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE ADICIONAL número 200401697, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 12 de Julio de 2004.

Madrid, 22 de Octubre de 2004

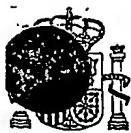


El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.  
P.D.

C.G.

CARLOS GARCIA NEGRETE

BESI AVAILABLE COPY



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

## INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200401697

4 JUL 12 11:07

(1) MODALIDAD:

PATENTE DE INVENCIÓN  MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

- |   |   |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> ADICIÓN A LA PATENTE          | (3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:<br>MODALIDAD PATENTE<br>N.º SOLICITUD 200301746/1 |
| <input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL                     | FECHA SOLICITUD 24/07/2003  |
| <input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD                      |   |
| <input type="checkbox"/> TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA |   |
| <input type="checkbox"/> PCT: ENTRADA FASE NACIONAL               |   |

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

NOMBRE  
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Dpto. SECRETARIA GENERAL  
REPROGRAFIA

Panama, 1 - Madrid 28071

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN: CÓDIGO  
MADRID 28

NACIONALIDAD	CÓDIGO PAÍS	DNI/CIF	CNAE	PYME
ESPAÑOLA MARCAS	ES	A08041162		

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO GRAN VIA CARLOS III, 94  
LOCALIDAD BARCELONA  
PROVINCIA BARCELONA  
PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA  
NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL 08028

CÓDIGO PAÍS ES

CÓDIGO PAÍS ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS  
1/4 ANGLADA BURNIOL  
2/4 PALOMER BENET

NOMBRE  
LUIS  
ALBERT

NACIONALIDAD  
ESPAÑOLA  
ESPAÑOLA

CÓDIGO  
PAÍS  
ES  
ES

(8)

EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

INVENC. LABORAL

CONTRATO

SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE INVENCION N.º P200301746 QUE SE REFIERE A  
"N-[3-(3-SUSTITUIDAS-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-IL)-FENIL]-SULFONAMIDAS Y COMPOSICIONES Y MÉTODOS  
RELACIONADOS"

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

SI

NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:  
PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO  
PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

CIVANTO VILLAR, ALICIA (572-X)  
28036 MADRID, Juan Ramón Jiménez, 22.-

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 72 | <input checked="" type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN                |
| <input checked="" type="checkbox"/> N.º DE REIVINDICACIONES: 16    | <input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD |
| <input type="checkbox"/> DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS:                  | <input checked="" type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA         |
| <input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:       | <input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN                        | <input type="checkbox"/> CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN                           |
| <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD                    | <input checked="" type="checkbox"/> OTROS: Declaración Cesión Derechos         |
| <input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD     |  |

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

## HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

### NÚMERO DE SOLICITUD

00401697

### FECHA DE PRESENTACIÓN

#### PATENTE DE INVENCIÓN

#### MODELO DE UTILIDAD

(5) SOLICITANTES:	APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL	NOMBRE	NACIONALIDAD	CÓDIGO PAÍS	DNI/CIF	CNAE	PYME
-------------------	------------------------------------	--------	--------------	----------------	---------	------	------

(7) INVENTORES:  3/4 PRÍNCEP MOTA 4/4 GUGLIETTA	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
		MARTA ANTONIO	ESPAÑOLA ITALIANA

(12) EXPOSICIONES OFICIALES:	LUGAR	FECHA
------------------------------	-------	-------

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:  PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA
--	----------------	--------	-------

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200401697

FECHA DE PRESENTACIÓN

## RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

**MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE INVENCION N° P200301746 QUE SE REFIERE A "N-[3-(3-SUSTITUIDAS-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-IL)-FENIL]-SULFONAMIDAS Y COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS", que consiste en nuevas N-[3-(3-sustituidas-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-sulfonamidas, así como su preparación, sus usos para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A y sus composiciones.**

GRÁFICO



(12)

## SOLICITUD DE ADICIÓN A LA PATENTE

(21) NÚMERO DE SOLICITUD  
**200401697**

(31) NÚMERO	DATOS DE PRIORIDAD (32) FECHA	(33) PAÍS	(22) FECHA DE PRESENTACIÓN <b>12 JUL. 2004</b>
(71) SOLICITANTE (S) <b>FERRER INTERNACIONAL, S.A.</b>			(61) PATENTE PRINCIPAL
DOMICILIO <b>Gran Vía Carlos III nº 94, 08028 Barcelona</b>		NACIONALIDAD <b>Española</b>	
(72) INVENTOR (ES) <b>Luis Anglada Burniol, Albert Palomer Benet, Marta Príncep Mota y Antonio Guglietta, los cuales han cedido todos sus derechos a la entidad solicitante</b>			
(51) Int. Cl.		GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)	
(54) TÍTULO DE LA INVENCION <b>MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE INVENCION P200301746 QUE SE REFIERE A "N-[3-(3-SUSTITUIDAS-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-IL)-FENIL]-SULFONAMIDAS Y COMPOSICIONES Y METODOS RELACIONADOS"</b>			

(57) RESUMEN

Consiste en nuevas N-[3-(3-sustituidas-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-sulfonamidas, así como su preparación, sus usos para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A y sus composiciones.

MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE INVENCION  
 N° P200301746 QUE SE REFIERE A "N-[3-(3-SUSTITUIDAS-  
 PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-IL)-FENIL]-SULFONAMIDAS Y  
 COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS"

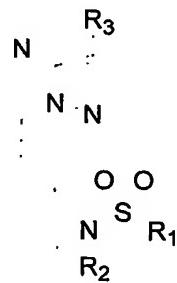
5

**Sector Técnico**

Esta invención se encuadra en el sector técnico de agentes  
 10 con afinidad sobre el receptor GABA-A, más concretamente en  
 el relativo a las pirazolo[1,5-a]pirimidinas.

**Divulgación de la Invención**

15 En nuestra Patente de Invención N° P200301746 se  
 reivindican las N-[3-(3-sustituidas-pirazolo[1,5-  
 a]pirimidin-7-il)-fenil]-sulfonamidas de fórmula (I)



(I)

20

y sus sales farmacéuticamente aceptables;

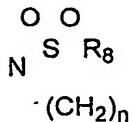
donde

25 R<sub>1</sub> se selecciona entre alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N(dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), fenil, fenil monosustituido, furanil, tienil, tiazolil y piridil;

$R_2$  se selecciona entre hidrógeno, alquil( $C_1-C_6$ ), alquenil( $C_2-C_6$ ), alquinil( $C_2-C_6$ ) y cicloalquil( $C_3-C_6$ ); o bien

$R_1$  y  $R_2$  forman un ciclo de estructura:

5



donde  $n$  es un entero de 0 a 3 inclusive;

$R_3$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquil( $C_1-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ ), alquenil( $C_2-C_6$ ), alquinil( $C_2-C_6$ ), -O-alquil( $C_1-C_6$ ), halo-alquil( $C_1-C_6$ ), -CN, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -NH-R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO-NHR<sub>6</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -C(NR<sub>7</sub>)R<sub>6</sub>, fenil, fenil sustituido, heteroaril y heteroaril sustituido;

$R_4$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente entre alquil( $C_1-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ ), aril y heteroaril;

$R_6$  se selecciona entre hidrógeno, alquil( $C_1-C_6$ ), alquenil( $C_2-C_6$ ), alquinil( $C_2-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ ), fenil, fenil sustituido, furanil, furanil sustituido, tienil, tienil sustituido, tiazolil, tiazolil sustituido, piridil y piridil sustituido;

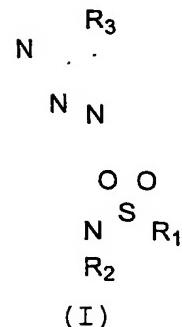
$R_7$  se selecciona entre alquil( $C_1-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ ), -OH, -O-alquil( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )-O-alquil( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )-NH-alquil( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )-N(dialquil( $C_1-C_6$ )), fenil, fenil monosustituido, furanil, tienil, tiazolil y piridil; y

$R_8$  se selecciona entre hidrógeno, alquil( $C_1-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ ), aril y heteroaril sustituido o no; a condición de que:

$R_1$  no puede ser p-tolil y  $R_2$  metil y  $R_3$  benzoil simultáneamente; y

$R_1$  no puede ser p-tolil y  $R_2$  etil y  $R_3$  furanil-2-carbonil simultáneamente.

La presente invención se refiere a los nuevos compuestos de fórmula (I)



5

y sus sales farmacéuticamente aceptables;

donde

R<sub>1</sub> se selecciona entre alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),  
 10 ω,ω,ω-trifluoroalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
 cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-  
 alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-  
 alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 15 N(dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), fenil, fenil monosustituido, fenil  
 disustituido, fenilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilalquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),  
 furanil, furanil sustituído, isoxazolil, isoxazolil  
 sustituído, pirazolil, pirazolil sustituído, tienil, tienil  
 sustituído, tiazolil, tiazolil sustituído, piridil y  
 piridil sustituído; y  
 20 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados antedichos.

Preferentemente, R<sub>1</sub> se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, 2-feniletenil, 2,2,2-trifluoroetil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 25 2,4-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 4-cianofenil, 3-nitrofenil, 4-nitrofenil, 2-tienil, 5-metil-4-isoxazolil, 5-metil-2-trifluorometil-3-furil, 4-(4-morfolinil)-3-piridil, 2,4-dimetil-5-tiazolil,

ciclopropil, bencil, vinil, 3,5-dimetil-4-isoxazolil, 1,3,5-trimetil-4-pirazolil y ciclopentilmethyl, R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, metil, etil, n-propil, n-butil y 2-propinil, o bien R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman junto con el grupo -N-SO<sub>2</sub>- un anillo de isotiazolidina-1,1-dióxido, de tal manera que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman conjuntamente un grupo 1,3-propileno, y R<sub>3</sub> se selecciona entre ciano, benzoil, 4-fluorobenzoil, 4-metilbenzoil, 4-metoxibenzoil, 5-metil-1,2,4-oxadiazolil-3-il, piridil-2-carbonil, piridil-4-carbonil y tiofen-2-carbonil.

El término sales farmacéuticamente aceptables, según se utiliza aquí, incluye cualquier sal tanto con ácidos inorgánicos como orgánicos, tales como el bromhídrico, el clorhídrico, el fosfórico, el nítrico, el sulfúrico, el acético, el adipico, el aspártico, el bencenosulfónico, el benzoico, el cítrico, el etansulfónico, el fórmico, el fumárico, el glutámico, el láctico, el maleico, el málico, el malónico, el mandélico, el metansulfónico, el 1,5-naftalendisulfónico, el oxálico, el piválico, el propiónico, el p-toluensulfónico, el succínico, el tartárico y similares.

Especificamente, la presente invención se refiere a los compuestos siguientes:

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
 N-propil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
 N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

5 N-butil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

10 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida;

15 N-propil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-metansulfonamida;

20 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-propil-etansulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-etansulfonamida;

25 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-propan-2-sulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-etansulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-butil-etansulfonamida;

30 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-2-propansulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-2-propansulfonamida;  
N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-butil-2-propansulfonamida;  
5 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-propil-2-propansulfonamida;  
N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-etansulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
10 pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
N-etil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
15 N-metil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
N-etil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
20 N-metil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
N-etil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
25 N-etil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
30 N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
N-etil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
5 N-metil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
N-etil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
10 N-prop-2-inil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
N-prop-2-inil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
15 N-etil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
N-etil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
20 N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
25 N-etil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
30 N-etil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
5 N-metil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
N-etil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
10 N-metil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
N-etil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
N-prop-2-inil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
15 N-prop-2-inil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-feniletenesulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2,2,2-trifluoroetansulfonamida;  
20 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-clorobencenosulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-3-clorobencenosulfonamida;  
25 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-4-clorobencenosulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2,4-diclorobencenosulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-3,4-diclorobencenosulfonamida;  
30 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-cianobencenosulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 5  
pirimidin-7-il]-fenil}-3-cianobencenosulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 10  
pirimidin-7-il]-fenil}-4-cianobencenosulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 15  
pirimidin-7-il]-fenil}-3-nitrobencenosulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 20  
pirimidin-7-il]-fenil}-4-nitrobencenosulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 25  
pirimidin-7-il]-fenil}-2-tiofensulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 30  
pirimidin-7-il]-fenil}-5-metil-4-isoxazolilsulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 35  
pirimidin-7-il]-fenil}-2-trifluorometil-5-metil-3-  
furilsulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 40  
pirimidin-7-il]-fenil}-6-(morfolin-4-il)-3-  
piridilsulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 45  
pirimidin-7-il]-fenil}-2,4-dimetil-5-tiazolilsulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 50  
pirimidin-7-il]-fenil}-ciclopropilsulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 55  
pirimidin-7-il]-fenil}-bencilsulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 60  
pirimidin-7-il]-fenil}-vinilsulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 65  
pirimidin-7-il]-fenil}-3,5-dimetil-4-isoxazolilsulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 70  
pirimidin-7-il]-fenil}-1,3,5-trimetil-4-  
pirazolilsulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] 75  
pirimidin-7-il]-fenil}-propansulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-butansulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-ciclopentilmetsulfonamida;  
5 N-{3-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida; y  
N-etil-N-{3-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida.

10 De la misma manera que los compuestos de la patente principal, los compuestos de la presente invención también son activos frente al receptor GABA-A y en concreto frente a las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  de dicho receptor. Como consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la prevención de todas aquellas enfermedades mediadas por las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  del receptor GABA-A. Son ejemplos no limitativos de dichas enfermedades, las alteraciones del sueño, preferentemente el insomnio, la ansiedad y la epilepsia. Son ejemplos no limitativos de las indicaciones propias de los compuestos de la presente invención todas aquellas enfermedades o situaciones en que se necesite una inducción del sueño, tales como el insomnio o la anestesia, de la sedación o de la relajación muscular.

25 De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también es proporcionar un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de "un compuesto" de fórmula "(I)" o de "sus sales

farmacéuticamente aceptables para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

5

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad α1 del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

15

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad α2 del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

25

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de la ansiedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

30

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso

de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de la epilepsia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de las alteraciones del sueño en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención del insomnio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para la inducción de anestesia

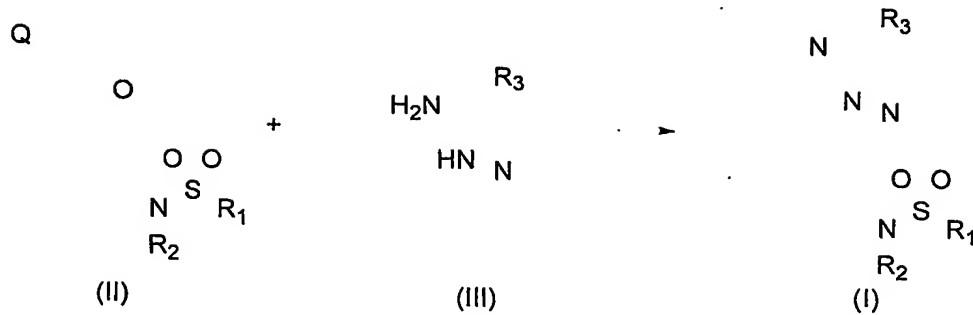
en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para la inducción de relajación muscular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también es proporcionar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con excipientes terapéuticamente inertes.

De la misma manera que en la patente principal, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse según la reacción del Esquema 1



Esquema 1

5

donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los valores indicados anteriormente y  $Q$  es un grupo saliente adecuado seleccionado entre  $N$ (dialquil( $C_1-C_6$ )), alquiltio( $C_1-C_6$ ) y alcoxí( $C_1-C_6$ ). Preferentemente  $Q$  se elige entre dimetilamino, metiltio y metoxi.

10

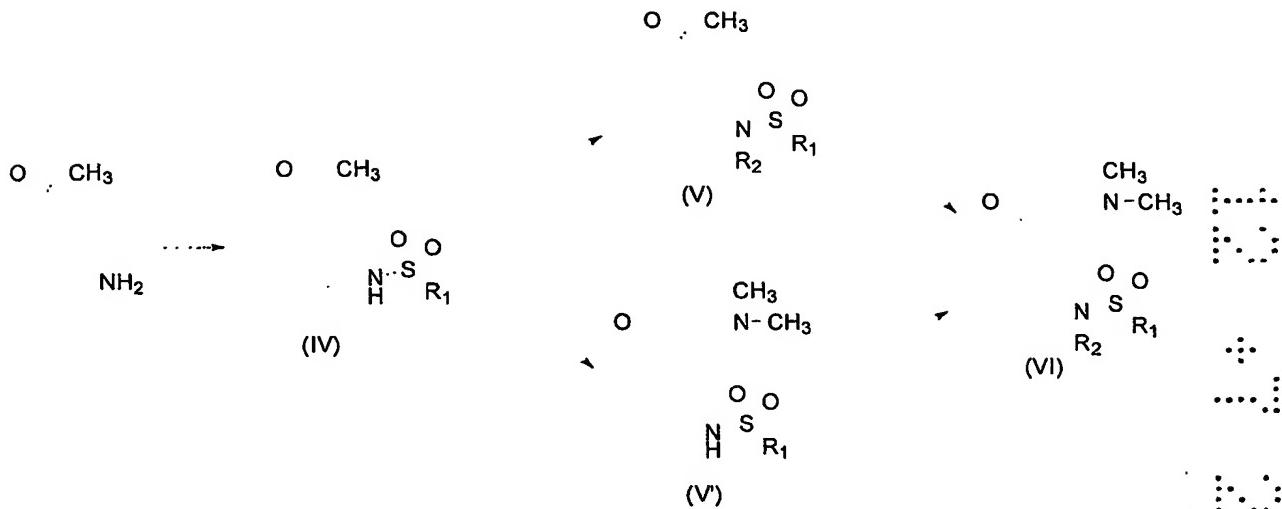
La reacción entre el amino pirazol de fórmula general (III) y la adecuadamente sustituida 1-aryl-2-propen-1-ona (II) se lleva a cabo en un disolvente prótico o aprótico polar inerte tal como ácido acético glacial, etanol, metanol, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas comprendidas entre  $50^\circ$  y  $130^\circ C$ . El tiempo de reacción es de varias horas, transcurridas las cuales se elimina el disolvente y se reparte el residuo obtenido entre una disolución acuosa de bicarbonato sódico y diclorometano. El crudo resultante de evaporar a sequedad la fase orgánica puede purificarse por uno de los siguientes métodos: (a) cromatografía sobre silice gel utilizando acetato de etilo o diclorometano/metanol como eluyente; o (b) cristalización en un disolvente adecuado (acetato de etilo, etanol, metanol, etc).

15

20

25

El intermedio de fórmula (II) cuando Q es dimetilamino (intermedio (VI)) puede obtenerse siguiendo la secuencia de reacciones del Esquema 2.



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados indicados anteriormente.

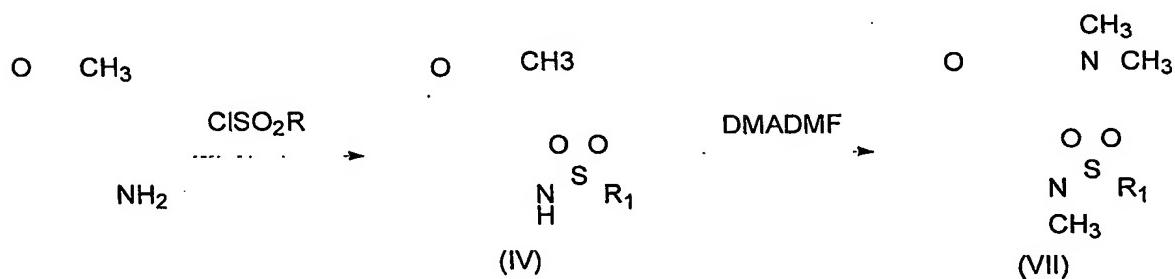
Las sulfonamidas de fórmula (IV) se preparan según el método descrito por R. H. Uloth et al (J. Med. Chem., 9, 88-96, 1966).

La correspondiente alquilación de las sulfonamidas (IV) para alcanzar los intermedios de fórmula (V) se efectúa, según metodología bien conocida por los expertos en química orgánica, vía formación del correspondiente anión y posterior reacción con un haluro de alquilo.

Las enaminonas de fórmula (VI) se preparan de acuerdo con los métodos generales de síntesis de enaminas descritos por J. M. Domagala et al (J. Heterocyclic Chem., 26(4), 1147-

58, 1989); y K. Sawada et al (Chem. Pharm. Bull., 49(7), 799-813, 2001), por reacción entre la correspondiente acetofenona y el dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida (DMADMF) o el reactivo de Bredereck (tert-butoxibis(dimetilamino)metano).

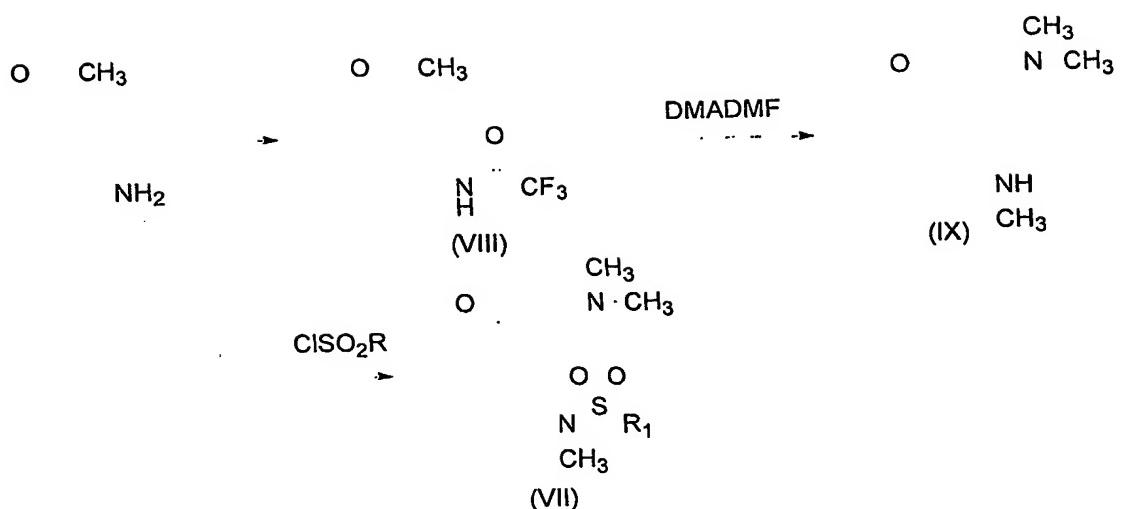
10 Alternativamente, los intermedios de fórmula (II) cuando Q es dimetilamino y R<sub>2</sub> es metilo (VII), pueden prepararse según el Esquema 3.



20 Esquema 3

15 En la transformación de (IV) a (VII), tiene lugar la formación de la enaminona y simultáneamente la formación de la N-metil-sulfonamida como resultado del aprovechamiento de las propiedades como agente metilante del dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida.

20 El intermediario (VII) también puede prepararse según el Esquema 4.



### Esquema 4

5 La ventaja que presenta este procedimiento radica en que la formación de la sulfonamida se efectúa en la última etapa. Como consecuencia, cuando se preparan amplias series de productos, se reduce el número total de pasos de síntesis. Por otra parte, según se pone de manifiesto en el esquema, 10 en la transformación de (VIII) a (IX) tienen lugar de forma encadenada y en un solo paso las tres reacciones siguientes: (a) formación de la enaminona; (b) metilación de la trifluoroacetamida; y (c) desacilación para rendir la amina N-metilada. La posterior reacción de (IX) con el 15 cloruro del ácido sulfónico correspondiente conduce a la obtención del intermedio (VII).

La obtención de los intermedios (VII) por reacción entre los intermedios (IV) y el dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida no ha sido descrita hasta el presente en la literatura química y constituye otro aspecto de la presente invención.

Asimismo, la obtención de los intermedios (VII) por reacción entre la N-(3-acetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (VIII) y el dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida, seguido de la formación de la sulfonamida por reacción con el correspondiente cloruro de ácido sulfónico, tampoco han sido descritas hasta el presente en la literatura química y constituyen otro aspecto de la presente invención.

A partir de los compuestos de fórmula general (I) es posible la obtención de sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con los ácidos correspondientes.

Los solicitantes han descubierto que los compuestos de la presente invención también presentan, al igual que los compuestos de la patente principal, una relevante afinidad por las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  del receptor GABA-A, según se demuestra en las Tablas 1 y 2. Estos resultados *in vitro* se han corroborado en las pruebas de sedación-hipnosis *in vivo*, cuyos resultados se recogen en la Tabla 3.

De acuerdo con los resultados obtenidos, ciertos compuestos de la presente invención manifiestan sorprendentemente unas actividades farmacológicas tanto *in vitro* como *in vivo* análogas o superiores a los compuestos del estado de la técnica y de la patente principal. Todos estos resultados apoyan su uso en todas aquellas enfermedades o situaciones moduladas por las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  del receptor GABA-A en las que se necesite una inducción del sueño, tales como el insomnio o la anestesia, una inducción de la sedación o una inducción de la relajación muscular.

Las actividades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se han determinado siguiendo la metodología descrita en la patente principal, según se detalla en los epígrafes a) y b).

5 (a) Ensayos de unión a ligando. Determinación de la afinidad de los compuestos por las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  del receptor GABA-A.

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley de peso comprendido entre 200-250 g en el momento del experimento. Tras decapitación del animal, el cerebelo (tejido que contiene mayoritariamente la subunidad  $\alpha 1$  del receptor del GABA-A) y la médula espinal (tejido que contiene mayoritariamente la subunidad  $\alpha 2$  del receptor del GABA-A) fueron extraídos. La preparación de las membranas se realizó según el método descrito por J. Lameh et al. (Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 24, 979-991, 2000). Los tejidos, una vez pesados, se suspendieron en tampón tris-HCl 50 mM pH 7.7 en una relación 1:40 (P/V) y fueron homogeneizados. A continuación, se centrifugaron a 20000 g durante 10 min a 7°C. El pellet obtenido se resuspendió en las mismas condiciones, centrifugándose otra vez. El pellet final obtenido se resuspendió en el mínimo volumen y se guardó durante la noche congelado a -80°C. Al día siguiente, se repitió el proceso hasta resuspenderse el pellet final en una relación 1:10 (P/V).

Para estudiar la afinidad de los compuestos se realizaron ensayos de competición utilizando como ligando marcado flumazenilo. Los ensayos se realizaron según los métodos descritos por S. Arbilla et al. (Eur. J. Pharmacol., 130, 257-263, 1986); e Y. Wu et al. (Eur. J. Pharmacol., 278, 125-132, 1995). Se incubaron las membranas que contienen

los receptores objetos de estudio, el flumazenilo marcado radiactivamente a una concentración final de 1 nM, y concentraciones crecientes de la entidad química a estudiar, en un volumen total de 500  $\mu$ l en tampón de ensayo Tris-HCl 50 mM pH 7.4. En paralelo, se incubaron las membranas únicamente con el flumazenilo marcado (totales, 100% unión) y en presencia de una concentración elevada de flumazenilo sin marcar (inespecífico, estimación del % de unión inespecífica del ligando marcado). Las reacciones se iniciaron al añadir el ligando marcado y se incubaron durante 60 minutos a una temperatura de 0°C. Al finalizar el periodo de incubación, los tubos se filtraron utilizando un "harvester" Brandel modelo M-48R, y se lavaron tres veces con tampón de ensayo frío. El "harvester" contiene un filtro GF/B en el cual quedan retenidas las membranas con los receptores y el ligando marcado que se ha unido a éstos. Los filtros son retirados y se dejan secar. Una vez secos, se cortan, se introducen en viales y se les añade líquido de centelleo dejándose durante toda la noche en agitación hasta el día siguiente que se procede a su contaje. Para el contaje se utilizó una contador de centelleo Packard modelo Tricarb.

Para el análisis de los resultados se calculó el % de unión específica para cada concentración del compuesto a estudiar según:

$$\% \text{ unión específica} = (X-I/T-I) * 100$$

donde,

X: cantidad de ligando unido para cada concentración del compuesto.

T: totales, cantidad máxima unida del ligando marcado.

I: inespecífico, cantidad de ligando marcado unido de forma inespecífica, independiente del receptor de estudio.

Cada concentración de compuesto se ensayó por duplicado y con el valor medio se obtuvieron los valores experimentales de % de unión específica representándose frente a la concentración de compuesto. Los valores así obtenidos se ajustaron a una ecuación para ensayos de competición (SigmaPlot, SPSS Inc.) calculándose el valor de la  $IC_{50}$  (concentración del compuesto que inhibe el 50% de la unión específica). A partir de los valores de  $IC_{50}$  se calcularon las  $K_i$  (constantes de inhibición) según la fórmula de Cheng-Prusoff (Y. Cheng y W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22(23), 3099-3108, 1973). En la presente invención, los datos de afinidad para la subunidad  $\alpha 2$  se expresan como % de inhibición a las concentraciones de  $10^{-5}M$  y  $10^{-7}M$ . Los resultados de estas pruebas se detallan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Afinidad por la subunidad  $\alpha 1$  del receptor GABA-A $\gamma$

Compuesto	$K_i$ (nM)
Ejemplo 4	0.7
Ejemplo 5	28.0
Ejemplo 6	5.9
Ejemplo 7	0.5
Ejemplo 8	12.5
Ejemplo 10	20.9
Ejemplo 11	26.7
Ejemplo 12	30.7
Ejemplo 13	26.6
Ejemplo 15	28.2
Ejemplo 17	53.2
Ejemplo 18	52.1
Ejemplo 21	608.7

Ejemplo 22	33.2
Ejemplo 23	88.9
Ejemplo 25	577.8
Ejemplo 26	119.4
Ejemplo 27	37.2
Ejemplo 28	7.3
Ejemplo 34	41.0
Ejemplo 39	38.7
Ejemplo 40	48.1
Ejemplo 41	33.2
Ejemplo 46	47.9
Ejemplo 51	62.1
Ejemplo 52	32.9
Ejemplo 56	8.9
Ejemplo 57	16.6
Ejemplo 58	6.2
Ejemplo 60	14.6
Ejemplo 64	201.2
Ejemplo 65	35.6
Ejemplo 66	2031.0
Ejemplo 67	499.0
Ejemplo 70	63.6
Ejemplo 71	42.0
Ejemplo 72	28.9
Ejemplo 75	1.9
Ejemplo 79	2.8
Ejemplo 80	0.4
Ejemplo 82	0.5
Zaleplón	198.9

Tabla 2. Afinidad por la subunidad  $\alpha 2$  del receptor GABA-A

Compuesto	% Inhib $10^{-5}M$	% Inhib $10^{-7}M$
Ejemplo 4	100.2	87.2
Ejemplo 5	74.5	0
Ejemplo 6	93.7	20.7
Ejemplo 7	94.4	45.2
Ejemplo 8	97.7	40.3
Ejemplo 10	98.2	24.2
Ejemplo 11	93.8	45.5
Ejemplo 12	83.0	10.4
Ejemplo 13	78.9	9.1
Ejemplo 15	85.2	2.9
Ejemplo 17	92.7	13.4
Ejemplo 18	73.3	0
Ejemplo 21	45.2	0
Ejemplo 22	87.6	6.9
Ejemplo 23	86.5	24.5
Ejemplo 25	40.2	0
Ejemplo 26	77.6	17.4
Ejemplo 27	96.6	23.3
Ejemplo 28	99.5	47.3
Ejemplo 34	97.6	11.9
Ejemplo 39	94.7	16.8
Ejemplo 40	61.2	0
Ejemplo 41	89.8	1.0
Ejemplo 46	93.8	24.0
Ejemplo 51	91.3	0
Ejemplo 52	61.5	20.9
Ejemplo 56	92.7	31.6
Ejemplo 57	99.0	36.7

Ejemplo 58	99.9	63.4
Ejemplo 60	98.6	44.9
Ejemplo 64	41.7	0
Ejemplo 65	88.5	13.8
Ejemplo 66	36.2	0
Ejemplo 67	52.9	0
Ejemplo 70	31.8	0
Ejemplo 71	94.4	39.1
Ejemplo 72	89.5	0
Ejemplo 75	97.6	65.1
Ejemplo 79	84.1	4.8
Ejemplo 80	95.7	36.5
Ejemplo 82	99.5	41.2
Zaleplón	78.4	--

(b) Determinación de la actividad predictiva de sedación-hipnosis *in vivo*.

Los efectos *in vivo* de estos compuestos fueron evaluados mediante una prueba predictiva de sedación-hipnosis en ratón (D. J. Sanger et al., Eur. J. Pharmacol., 313, 35-42, 1996; y G. Griebel et al., Psychopharmacology, 146, 205-213, 1999).

Se utilizaron grupos de 5 a 8 ratones macho CD1 de 22 a 26 g de peso en el momento de la prueba. Los compuestos se administraron, en suspensión en agar al 0.25% con una gota de Tween 80, por vía intraperitoneal en dosis únicas equimoleculares y a un volumen de administración de 10 ml/Kg. Los animales control recibieron sólo vehículo. Se cuantificó, mediante un Actisystem DAS16 (Panlab SL), el desplazamiento (número de contajes) realizado por los animales durante 30 min, en intervalos de 5 min, tras la administración de los compuestos. Se calculó el porcentaje

de inhibición del desplazamiento de los animales tratados respecto a los animales control despreciando los primeros 5 min. Los resultados de esta prueba se detallan en la Tabla 3.

5

Tabla 3. Determinación de la sedación-hipnosis en ratón.

Compuesto	% inhibición actividad motora
Ejemplo 4	95.36
Ejemplo 5	94.21
Ejemplo 6	93.39
Ejemplo 7	89.88
Ejemplo 8	95.23
Ejemplo 10	91.39
Ejemplo 11	94.57
Ejemplo 12	94.01
Ejemplo 13	92.79
Ejemplo 15	93.12
Ejemplo 17	93.73
Ejemplo 18	94.86
Ejemplo 21	77.58
Ejemplo 22	92.58
Ejemplo 23	92.55
Ejemplo 25	92.13
Ejemplo 26	94.85
Ejemplo 27	95.28
Ejemplo 28	94.32
Ejemplo 34	93.98
Ejemplo 39	90.04
Ejemplo 40	92.83
Ejemplo 41	94.89
Ejemplo 46	93.31

Ejemplo 51	95.32
Ejemplo 52	90.32
Ejemplo 56	87.78
Ejemplo 57	96.90
Ejemplo 58	94.54
Ejemplo 60	93.78
Ejemplo 64	78.36
Ejemplo 65	70.12
Ejemplo 66	36.12
Ejemplo 67	51.50
Ejemplo 70	39.87
Ejemplo 71	53.38
Ejemplo 72	68.98
Ejemplo 75	74.88
Ejemplo 79	72.85
Ejemplo 80	74.36
Ejemplo 82	88.69
Zaleplón	47.17

**Ejemplo 1:** Procedimiento general para la obtención de las N-metil-enamino-sulfonamidas de formula general (VI) siguiendo el Esquema 2

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-etansulfonamida

10 2 g (8.8 mmoles) de N-(3-acetil-fenil)-etansulfonamida se disuelven en 15 ml de dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida y se calienta a 150°C durante 12 h. Se elimina el disolvente por destilación a presión reducida obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre silica gel utilizando un gradiente de acetato de etilo/metanol como

eluyente. Se obtienen 1.4 g (R= 56%) correspondientes a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-etansulfonamida.

5        0.25 g (0.89 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-etansulfonamida se disuelven en 6 ml de N,N-dimetilformamida seca. Sobre la disolución formada, a 0°C y bajo atmósfera inerte, se adicionan 0.043 g (1.08 mmoles) de hidruro sódico. Despues de agitar durante 30  
10      minutos, se adicionan 0.15 g (0.98 mmoles) de yoduro de etilo y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 5 h. Sobre la mezcla de reacción se adicionan 1 ml de agua y después 20 ml de NaOH 0.5 M. Se extrae con 3x25 ml de diclorometano y las fases orgánicas reunidas se lavan  
15      con 25 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad por destilación a presión reducida. Se obtienen 0.25 g (R= 90%) en forma de un aceite que corresponde a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-etansulfonamida.

20         $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.12 (3H, t,  $J= 6.8$  Hz), 1.37 (3H, t,  $J= 7.6$  Hz), 2.94 (3H, s), 3.01 (2H, q,  $J= 7.6$  Hz), 3.15 (3H, s), 4.79 (2H, q,  $J= 8.2$  Hz), 5.66 (1H, d,  $J= 12.4$  Hz), 7.39-7.46 (2H, m), 7.77-7.84 (3H, m)

25        HPLC = 99%

Siguiendo el procedimiento general descrito se preparan:

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-isopropansulfonamida

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.12 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 1.37 (6H, d,  $J= 6.8$  Hz), 2.95 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.18-3.25

(1H, m), 3.82 (2H, q, J= 7.6 Hz), 5.67 (1H, d, J= 12.4 Hz),  
 7.39-7.49 (2H, m), 7.78-7.81 (2H, m), 7.85-7.87 (1H, m)  
 HPLC = 99.4%

5 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-propil-  
 metansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.83 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.31-  
 1.36 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.14 (3H, s),  
 10 3.61 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.78 (1H, d, J= 12 Hz), 7.42-7.51  
 (2H, m), 7.71 (1H, d, J= 12.4 Hz), 7.77-7.78 (1H, m), 7.82-  
 7.85 (1H, m)  
 HPLC = 88.8%

15 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-propil-  
 etansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.37  
 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.42-1.51 (2H, m), 2.71 (1H, s), 2.94  
 20 (3H, s), 3.02 (2H, q, J= 7.6 Hz), 3.16 (3H, s, J= 12.4 Hz),  
 3.69 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.39-7.47 (2H, m), 7.78-7.85 (3H,  
 m)  
 HPLC = 98%

25 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-propil-  
 isopropansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.88 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.37  
 (6H, d, J= 6.8 Hz), 1.45-1.51 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.17  
 30 (3H, s), 3.17-3.24 (1H, m), 3.73 (2H, t, J= 7.6 Hz), 5.67  
 (1H, d, J= 12.8 Hz), 7.41 (1H, t, J= 8 Hz), 7.48-7.51 (1H,  
 m), 7.77-7.87 (3H, m)  
 HPLC = 99.6%

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-butil-metansulfonamida

5       <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.81 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.25-1.31 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.64 (2H, t, J= 6.8 Hz), 5.78 (1H, d, J= 12 Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.71 (1H, d, J= 12 Hz), 7.76-7.77 (1H, m), 7.82-7.85 (1H, m)  
HPLC = 98%

10      N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-butil-etansulfonamida

15      <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.86 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.3-1.46 (7H, m), 2.94 (3H, s), 3.01 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.17 (3H, s), 3.73 (2H, t, J= 7.6 Hz), 5.63 (1H, d), 7.39-7.47 (2H, m), 7.78-7.85 (3H, m)  
HPLC = 98.1%

20      N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-butil-isopropansulfonamida

25      <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.86 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.28-1.34 (2H, m), 1.36 (6H, d, J= 7.2 Hz), 1.41-1.45 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.16-3.24 (4H, m), 3.76 (2H, t, J= 7.2 Hz), 5.67 (1H, d, J= 12.4 Hz), 7.41 (1H, t, J= 8 Hz), 7.47-7.51 (1H, m). 7.78-7.82 (2H, m). 7.86-7.88 (1H, m)  
HPLC = 99.4%

30      N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-propargil-metansulfonamida

5           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.5 (1H, t, J= 2.8 Hz), 2.94 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.46 (2H, s), 5.67 (1H, d, J= 12.4 Hz), 7.44 (1H, t, J= 8 Hz), 7.63-7.66 (1H, m), 7.81 (1H, m, J= 12 Hz), 7.84-7.87 (1H, m). 8.09 (1H, t, J= 2 Hz)

HPLC = 98.8%

10           N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-propargiletansulfonamida

15           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.39 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.4 (1H, t, J= 2.8 Hz), 2.94 (3H, s), 3.14-3.22 (5H, m), 4.47 (2H, d, J= 2.4 Hz), 5.66 (1H, d, J= 12.4 Hz), 7.42-7.44 (2H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.78-7.85 (3H, m), 8.05 (1H, t, J= 2 Hz)

MS (ES) m/z = 321 (MH<sup>+</sup>)

20           N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-propargilisopropansulfonamida

25           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.4 (6H, d, J= 6.4 Hz), 2.37 (1H, t, J= 2.4 Hz), 2.94 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.34-3.41 (1H, m), 4.49 (2H, d, J= 2.8 Hz), 5.66 (1H, d, J= 12.4 Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.78-7.87 (2H, m), 7.99-8.00 (1H, m)

HPLC = 81%

30           **Ejemplo 2:** Procedimiento general para la obtención de las N-metil-enamino-sulfonamidas de formula general (VII) siguiendo el Esquema 3

N-(3-acetilfenil)-1-propano-sulfonamida

1 g (7.4 mmoles) de 3-aminoacetofenona se disuelven en 35 ml de diclorometano seco. Sobre la disolución resultante enfriada a 0°C se adicionan 0.89 ml (11.09 mmoles) de piridina anhidra y 1.26 g ( 8.87 mmoles) del cloruro del ácido 1-propanosulfónico. La mezcla de reacción se mantiene 5 20 h en agitación a temperatura ambiente y en atmósfera inerte. Transcurrido este tiempo, se vierte sobre 15 ml de agua. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 2x15 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se 10 lavan con 30 ml de agua y se secan en presencia de sulfato sódico anhidro. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad, conduce a un sólido amarillo que pesa 1.8 g (R= 100%) correspondiente a la N-(3-acetilfenil)-1-propano- 15 sulfonamida y que se utiliza directamente para la siguiente reacción.

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-1-  
propano-sulfonamida

20 1 g (4.14 mmoles) de N-(3-acetilfenil)-1-propano- sulfonamida se disuelven en 10 ml de N,N-dimetilformamida. Sobre la disolución resultante se adicionan 2.77 ml (20.74 mmoles) de dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida y se calienta a 150°C durante 2 h. Se elimina el disolvente por 25 destilación a presión reducida obteniéndose una aceite. Este se trata con una mezcla de acetato de etilo-éter etílico. Precipita una pequeña cantidad de sólido que se deshecha. El filtrado se evapora a sequedad, se disuelve en diclorometano, se lava la fase orgánica con 4x50 ml de agua y se evapora a sequedad. Se obtienen 1.23 g (R = 96%) 30 correspondientes a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-1-propano-sulfonamida.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.99 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 2.91-2.97 (5H, m), 3.15 (3H, a), 3.35 (3H, s), 5.66 (1H, d, J= 12.5 Hz), 7.36-7.52 (2H, m), 7.73-7.88 (3H, m)

5

Siguiendo el procedimiento general descrito se preparan:

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metilbutansulfonamida

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.92 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.35-1.5 (2H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 2.97-3.03 (5H, m), 3.18 (3H, a), 3.39 (3H, s), 5.7 (1H, d, J= 12.2 Hz), 7.39-7.46 (1H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.77-7.87 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 12.2 Hz), 7.9-7.91 (1H, m)

15

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metilciclopentilmetansulfonamida

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.22-1.3 (2H, m), 1.55-1.63 (4H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.27-2.4 (1H, m), 2.86-2.93 (5H, m), 3.15 (3H, a), 3.34 (3H, s), 5.67 (1H, d, J= 12.5 Hz), 7.37-7.52 (2H, m), 7.44-7.98 (3H, m)

25

**Ejemplo 3:** Procedimiento general para la obtención de las N-metil-enamino-sulfonamidas de formula general (VII) siguiendo el Esquema 4

N-(3-acetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

30

5 g (37 mmoles) de 3-aminoacetofenona se disuelven en 30 ml de diclorometano anhidro. Sobre la disolución resultante se adicionan 3.15 ml (38.84 mmoles) de piridina anhidra y 5.5

ml (38.84 mmoles) de anhídrido trifluoroacético manteniendo la temperatura a 0°C. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a la misma temperatura y se vierte sobre 100 ml de agua-hielo. Se adicionan 100 ml de disolución saturada de cloruro sódico y se extrae con 2x70 ml de diclorometano y 3x50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhídrico y se evaporan a sequedad por destilación a presión reducida. Se obtienen 8.7 g (R= 100%) en forma de un sólido que corresponde a la N-(3-acetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida.

15           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.64 (3H, s), 7.53 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.82 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.15 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.25 (1H, s), 9.12 (1H, a)

3-(dimetilamino)-1-[3-(metilamino)fenil]prop-2-en-1-ona

20           8.37 g (36.21 mmoles) de N-(3-acetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida se disuelven en 80 ml de N,N-dimetilformamida. Sobre la disolución resultante se adicionan 24.23 ml (181.02 mmoles) de dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida y se calienta a 150°C durante 2 h. Se elimina el disolvente por destilación a presión reducida obteniéndose un aceite. Éste se trata con 50 ml de agua y se extrae con 3x100 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con 2x200 ml de disolución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico anhídrico y se evaporan a sequedad por destilación a presión reducida. Se obtiene un sólido que precipita de una mezcla de etanol-éter etílico (9:1) que pesa 4.1 g (R= 55%) correspondiente a la 3-(dimetilamino)-1-[3-(metilamino)fenil]prop-2-en-1-ona.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.85 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.85 (1H, a), 5.68 (1H, d, J= 12.2 Hz), 6.67-6.72 (1H, m), 7.16-7.24 (3H, m), 7.77 (1H, d, J= 12.2 Hz)

5

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2-fenil-etilensulfonamida

0.4 g (1.96 mmoles) de 3-(dimetilamino)-1-[3-(metilamino)fenil]prop-2-en-1-ona se disuelven en 10 ml de diclorometano seco. Sobre la disolución resultante se adicionan 0.24 ml (2.91 mmoles) de piridina anhidra y 0.48 g (2.37 mmoles) del cloruro del ácido 2-fenil-etenosulfónico. La mezcla de reacción se mantiene 17 h en agitación a temperatura ambiente y en atmósfera inerte. Transcurrido este tiempo, se vierte sobre 15 ml de agua. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 2x15 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 30 ml de agua y se secan en presencia de sulfato sódico anhidro. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad, conduce a un crudo que se cromatografía sobre Silica Gel utilizando un gradiente de diclorometano/metanol como eluyente. Se obtienen 0.53 g (R= 73%) en forma de un sólido que corresponde a N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2-fenil-etilensulfonamida.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.9 (3H, a), 3.16 (3H, a), 3.31 (3H, s), 5.65 (1H, d, J= 12.5 Hz), 6.7 (1H, d, J= 15.5 Hz), 7.38-7.5 (8H, m), 7.77-7.85 (3H, m)

30

Siguiendo el procedimiento general descrito se preparan:

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-3-clorobencenosulfonamida

5           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.93 (3H, a), 3.16 (3H, a), 3.22 (3H, s), 5.6 (1H, d), 7.23-7.27 (1H, m), 7.35-7.41 (3H, m), 7.52-7.58 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.79-7.83 (1H, m)

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-4-clorobencenosulfonamida

10           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.94 (3H, a), 3.18 (3H, a), 3.2 (3H, a), 5.59 (1H, d, J= 12.2 Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.34-7.55 (6H, m), 7.77-7.83 (2H, m)

15           N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2-clorobencenosulfonamida

20           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.73 (3H, a), 2.96 (3H, a), 3.24 (3H, s), 5.6 (1H, d, J= 12.5 Hz), 7.06-7.14 (3H, m), 7.21-7.32 (2H, m), 7.5-7.6 (3H, m), 7.68 (1H, dd), J= 7.9 Hz, J= 1.5 Hz)

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2,2,2-trifluoroetansulfonamida

25           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.95 (3H, a), 3.18 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.73 (2H, c, J= 9.1 Hz), 5.66 (1H, d, J= 12.2 Hz), 7.42-7.53 (2H, m), 7.8 (1H, s), 7.83-7.89 (2H, m)

30           N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2,4-diclorobencenosulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.96 (3H, a), 3.19 (3H, s), 3.46 (3H, s), 5.6 (1H, d, J= 12.2 Hz), 7.27 (1H, d, J= 2.1 Hz), 7.31 (1H, d, J= 1.8 Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.53 (1H, d, J= 2.1 Hz), 7.71-7.84 (4H, m)

5

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-3,4-diclorobencenosulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.86 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.15 (3H, s), 5.52 (1H, d, J= 12.2 Hz), 7.16-7.23 (1H, m), 7.26 (1H, d, J= 2.1 Hz), 7.32 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.45 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, d, J= 2.1 Hz)

10

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2-cianobencenosulfonamida

15

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.97 (3H, a), 3.19 (3H, a), 3.43 (3H, s), 5.64 (1H, d, J= 12.2 Hz), 7.35 (1H, m), 7.41 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.6-7.89 (7H, m)

20

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-3-cianobencenosulfonamida

25

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.94 (3H, a), 3.16 (3H, a), 3.23 (3H, s), 5.62 (1H, d, J= 12.2 Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.39 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.5 (1H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 7.69-7.86 (5H, m)

30

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-4-cianobencenosulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.94 (3H, a), 3.17 (3H, a), 3.22 (3H, s), 5.6 (1H, d, J= 12.2 Hz), 7.24-7.3 (1H, m), 7.39

(1H, t, J= 7.9 Hz), 7.51 (1H, m), 7.64-7.7 (2H, m), 7.73-7.82 (4H, m)

5 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-3-nitrobencenosulfonamida

10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.93 (3H, a), 3.16 (3H, a), 3.26 (3H, s), 5.6 (1H, d, J= 12.2 Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.39 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.48 (1H, m), 7.62-7.82 (4H, m), 8.4-8.44 (1H, m)

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-4-nitrobencenosulfonamida

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.92 (3H, a), 3.17 (3H, a), 3.25 (3H, s), 5.6 (1H, d, J= 12.5 Hz), 7.25-7.29 (1H, m), 7.39 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.53 (1H, m), 7.73 (2H, d, J= 9 Hz), 8.4-8.44 (1H, m), 7.77-7.84 (2H, m), 8.3 (2H, d, J= 9 Hz)

20 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2-tiofenosulfonamida

25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.85 (3H, a), 3.07 (3H, a), 3.19 (3H, s), 5.54 (1H, d, J= 12.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J= 4.8 Hz), 7.19-7.32 (3H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m)

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-5-metil-4-isoxazolsulfonamida

30  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.13 (3H, s), 2.88 (3H, a), 3.11 (3H, s), 3.19 (3H, m), 5.53 (1H, d, J= 12.5 Hz), 7.21-7.28

(1H, m), 7.35 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.56-7.81 (3H, m), 8.15 (1H, m)

5 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2-trifluorometil-5-metil-3-furansulfonamida

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.13 (3H, s), 2.94 (3H, a), 3.27 (3H, s), 5.61 (1H, d, J= 12.2 Hz), 6.8 (1H, m), 7.3-7.44 (2H, m), 7.66 (1H, t), 7.79-7.86 (2H, m)

15 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-6-(morfolin-4-il)-3-piridinsulfonamida

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.88 (3H, a), 3.13 (3H, s), 3.54-3.58 (4H, m), 3.71-3.75 (4H, m), 5.59 (1H, d, J= 12.5 Hz), 6.43 (1H, dd, J= 9.1 Hz), 7.21-7.3 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J= 9.1 Hz), 7.58-7.6 (1H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 8.3 (1H, dd, J= 2.6 y 0.8 Hz)

25 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2,4-dimetil-5-tiazolsulfonamida

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.06 (3H, s), 2.6 (3H, s), 2.88 (3H, a), 3.1 (3H, a), 3.23 (3H, s), 5.56 (1H, dd, J= 12.2 Hz), 7.23-7.38 (2H, m), 7.7-7.8 (3H, m)

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-ciclopropansulfonamida

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.03-1.12 (1H, m), 1.23-1.32 (1H, m), 1.5-1.54 (1H, m), 2.26-2.37 (1H, m), 2.88 (3H, a), 3.09 (3H, a), 3.16-3.28 (1H, m), 3.31 (3H, s), 5.62 (1H, d,

$J = 12.2$  Hz), 7.3-7.37 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.7-7.77 (2H, m), 7.87-7.88 (1H, m)

5 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-bencilsulfonamida

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.05 (3H, a), 3.25 (6H, s), 4.37 (2H, s), 5.76 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 7.44-7.51 (7H, m), 7.83-7.93 (3H, m)

10 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-vinilsulfonamida

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.92 (3H, a), 3.14 (3H, a), 5.66 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 5.97 (1H, dd), 6.13 (1H, dd), 6.39 (1H, dd), 7.31-7.47 (2H, m), 7.7-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz)

20 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil 3,5-dimetil-4-isoxazolsulfonamida

25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.03 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.94 (3H, a), 3.16 (3H, a), 3.27 (3H, s), 5.58 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 7.31-7.43 (2H, m), 7.66 (1H, m), 7.77-7.85 (2H, m)

30 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil 1,3,5-trimetil-4-pirazolsulfonamida

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.96 (3H, s), 2.84 (3H, a), 3.16 (3H, a), 3.2 (3H, a), 3.68 (3H, s), 5.63 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.76-7.82 (2H, m)

**Ejemplo 4:** Procedimiento general para la obtención pirazolo[1,5-a]pirimidinas de fórmula general (I) según reacción descrita en el Esquema 1

5 N-prop-2-inil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

10 0.1 g (0.33 mmoles) de 4-tiofen-2-carbonil-2H-pirazol-3-ilamina y 0.063 g (0.33 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-prop-2-inil-metansulfonamida disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad

15 20 conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 111 mg ( $R=78\%$ ) correspondiente a la N-prop-2-inil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida.

25

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.54 (1H, s), 3.12 (3H, s), 4.54 (2H, s), 7.15 (1H, d,  $J=4$  Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.65 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.69-7.71 (1H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 8.03-8.06 (1H, m), 8.08-8.10 (1H, m). 8.31 (1H, t,  $J=2$  Hz). 8.71 (1H, s). 8.82 (1H, d,  $J=4.4$  Hz)

30 MS (ES)  $m/z = 437$  ( $\text{MH}^+$ )

HPLC = 100%

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 se preparan los productos relacionados en los ejemplos siguientes:

5      **Ejemplo 5:** N-propil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

10      $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.94 (3H, t,  $J= 7.6$  Hz), 1.42 (3H, t,  $J= 7.6$  Hz), 1.54-1.63 (2H, m), 3.08-3.31 (2H, m), 3.75 (2H, t,  $J= 7.2$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.99-8.02 (1H, m). 8.09-8.11 (2H, m,  $J= 2$  Hz). 8.71 (1H, s). 8.82 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz)  
 MS (ES) m/z = 455 (MH $^+$ )  
 HPLC = 97.86%

15     **Ejemplo 6:** N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

20      $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J= 6.8$  Hz), 1.43 (3H, t,  $J= 7.6$  Hz), 3.11 (2H, c,  $J= 7.6$  Hz), 3.85 (2H, c,  $J= 6.8$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.19-7.21 (1H, m,  $J= 4.4$  Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.99-8.02 (1H, m), 8.09-8.11 (2H, m). 8.71 (1H, s). 8.82 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz)  
 MS (ES) m/z = 441 (MH $^+$ )  
 HPLC = 97.73%

30     **Ejemplo 7:** N-prop-2-inil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (6H, d,  $J= 6.4$  Hz), 2.42 (1H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 4.56 (1H, s), 7.15 (1H, d,  $J= 4$

Hz), 7.19-7.20 (1H, m), 7.65 (1H, t, J= 8 Hz), 7.69-7.71 (1H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 8.02-8.05 (1H, m). 8.09-8.11 (1H, m). 8.24-8.25 (1H, m). 8.7 (1H, s). 8.82 (1H, d, J= 4.4 Hz)

5 MS (ES) m/z = 465 (MH+)  
HPLC = 100%

**Ejemplo 8:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.12 (2H, c, J= 7.6 Hz), 3.45 (3H, s), 7.15 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.19-7.23 (1H, m, J= 4.4 Hz), 7.61-7.63 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.13-8.14 (1H, m). 8.71 (1H, s). 8.82 (1H, d, J= 4.4 Hz)  
15 MS (ES) m/z = 427 (MH+)  
HPLC = 84.2%

**Ejemplo 9:** N-butil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.91 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.36-1.44 (5H, m), 1.52-1.57 (2H, m), 3.1 (2H, c, J= 7.6 Hz), 3.78 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.99-8.02 (1H, m). 8.09-8.11 (2H, m). 8.71 (1H, s). 8.82 (1H, d, J= 4.4 Hz)  
25 MS (ES) m/z = 469 (MH+)  
HPLC = 99.06%

30

**Ejemplo 10:** 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

5            $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.57-2.61 (2H, m), 3.43 (2H, t,  $J= 7.6$  Hz), 3.87 (2H, t,  $J= 6.4$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J= 4$  Hz), 7.19 (1H, t), 7.46-7.50 (1H, m), 7.58 (1H, t), 7.68-7.69 (1H, d,  $J= 4$  Hz), 7.78-7.79 (1H, d), 7.9 (1H, s). 8.09 (1H, d,  $J= 3.2$  Hz). 8.69 (1H, s). 8.79 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz)

MS (ES)  $m/z = 425$  ( $\text{MH}^+$ )

HPLC = 97.1%

10           **Ejemplo 11:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida

15            $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.4 (6H, d,  $J= 6.8$  Hz), 3.36-3.41 (1H, m), 3.47 (3H, s), 7.15 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.18-7.21 (1H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.89-7.93 (1H, m), 8.09-8.10 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m). 8.7 (1H, s). 8.81 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz)

MS (ES)  $m/z = 441$  ( $\text{MH}^+$ )

HPLC = 96.35%

20           **Ejemplo 12:** N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida

25            $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (3H, t,  $J= 6.8$  Hz), 1.41 (6H, d,  $J= 6.4$  Hz), 3.28-3.32 (1H, m), 3.87 (2H, c,  $J= 7.2$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.18-7.21 (1H, m), 7.61-7.62 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.9-8.1 (1H, m), 8.09-8.12 (1H, m). 8.7 (1H, s). 8.81 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz).

MS (ES)  $m/z = 455$  ( $\text{MH}^+$ )

HPLC = 88.35%

30           **Ejemplo 13:** N-propil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.93 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.41 (6H, d, J= 6.8 Hz), 1.57 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.3 (1H, m, J= 6.8 Hz), 3.77 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.99-8.11 (1H, m), 8.09-8.13 (2H, m), 8.7 (1H, s), 8.81 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 469 (MH+)

HPLC = 97%

10 **Ejemplo 14:** N-butil -N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.9 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.36 (2H, q, J= 8 Hz), 1.41 (6H, d, J= 6.8 Hz), 1.51-1.55 (2H, m), 3.29 (1H, m, J= 6.4 Hz), 8.81 (2H, t, J= 6.8 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.62-7.63 (2H, m), 7.70-7.71 (1H, m), 7.99-8.01 (1H, m), 8.10-8.14 (2H, m), 8.7 (1H, s), 8.82 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 483 (MH+)

20 HPLC = 100%

**Ejemplo 15:** N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-metansulfonamida

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.53 (1, s), 3.1 (3H, s), 4.53 (2H, s), 7.19 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.65 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.85-7.88 (1H, m, J= 4.4 Hz), 8.0-8.29 (1H, m), 8.27-8.28 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 352 (MH+)

30 HPLC = 95.78%

**Ejemplo 16:** N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-propil-etansulfonamida

15       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J= 7.6$  Hz), 1.41  
 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 1.54-1.59 (2H, m), 3.01 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 3.74 (2H, t,  $J= 7.2$  Hz), 7.2 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.59-  
 7.65 (2H, m), 7.96-7.99 (1H, m), 8.07-8.08 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz)  
 MS (ES)  $m/z = 370$  ( $\text{MH}^+$ )  
 20      HPLC = 98%

**Ejemplo 17:** N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-etansulfonamida

15       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 1.42  
 (3H, t,  $J= 7.6$  Hz), 3.09 (2H, q,  $J= 7.6$  Hz), 3.84 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 7.2 (1H, d,  $J= 4$  Hz), 7.58-7.65 (2H, m), 7.97-  
 7.99 (1H, m), 8.07 (1H, t,  $J= 1.6$  Hz), 8.42 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J= 4.8$  Hz)  
 20      MS (ES)  $m/z = 356$  ( $\text{MH}^+$ )  
 HPLC = 99%

**Ejemplo 18:** N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-propan-2-sulfonamida

25       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.43 (6H, d,  $J= 7.2$  Hz), 2.41-  
 2.42 (1H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.54 (2H, s), 7.2 (1H, d,  $J= 4$  Hz), 7.63 (1H, t,  $J= 7.6$  Hz), 7.77-7.80 (1H, m), 7.99-  
 8.02 (1H, m), 8.21-8.22 (1H, m), 8.42 (1H, s). 8.78 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz)  
 30      MS (ES)  $m/z = 380$  ( $\text{MH}^+$ )  
 HPLC = 97.46%

**Ejemplo 19:** N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-etansulfonamida

5           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.4 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.11  
 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.43 (3H, s), 7.19 (1H, d, J= 4.4 Hz),  
 7.60-7.63 (2H, m), 7.89-7.92 (1H, m), 8.11 (1H, a), 8.42  
 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4.4 Hz)  
 MS (ES) m/z = 342 (MH+)  
 HPLC = 91%

10

**Ejemplo 20:** N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-butil-etansulfonamida

15           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.49  
 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.26 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.54 (2H, d,  
 J= 2.4 Hz), 7.2 (1H, d, J= 4 Hz), 7.64 (1H, t, J= 8 Hz),  
 7.82-7.85 (1H, m), 8.00-8.03 (1H, m), 8.25 (1H, t, J= 2  
 Hz), 8.42 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.4 Hz)  
 MS (ES) m/z = 366 (MH+)

20

HPLC = 98%

**Ejemplo 21:** 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidina

25           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.47-2.51 (2H, m), 3.61 (2H,  
 t, J= 7.6 Hz), 3.87 (2H, t, J= 6.8 Hz), 7.52-7.56 (1H, m),  
 7.6 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.66 (1H, t), 7.8-7.85 (2H, m),  
 8.88 (1H, s), 8.95 (1H, d, J= 4.4 Hz)  
 MS (ES) m/z = 340 (MH+)

30

HPLC = 91.47%

Ejemplo 22: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-2-propansulfonamida

5        $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (6H, d,  $J= 6.8$  Hz), 3.38  
         (1H, m), 3.45 (3H, s), 7.19 (1H, d,  $J= 4$  Hz), 7.56-7.66  
         (2H, m), 7.87-7.90 (1H, m), 8.125 (1H, t,  $J= 2$  Hz), 8.41  
         (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J= 4$  Hz)

MS (ES)  $m/z = 356$  ( $\text{MH}^+$ )

HPLC = 91%

10

Ejemplo 23: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-2-propansulfonamida

15        $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.95 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 1.41  
         (6H, d,  $J= 6.8$  Hz), 3.28 (1H, m), 3.86 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz),  
         7.2 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.61-7.62 (2H, m), 7.96-7.99 (1H,  
m), 8.08-8.09 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J= 4$  Hz)

MS (ES)  $m/z = 370$  ( $\text{MH}^+$ )

HPLC = 98%

20

Ejemplo 24: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-butil-2-propansulfonamida

25        $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 1.32-  
         1.36 (2H, m), 1.53-1.56 (6H, d,  $J= 6.8$  Hz), 1.49-1.51 (2H,  
m), 3.27 (1H, m), 3.79 (2H, t,  $J= 7.6$  Hz), 7.2 (1H, d,  $J=$   
4.4 Hz), 7.61-7.63 (2H, m), 7.95-7.98 (1H, m), 8.1 (1H, a),  
8.41 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J= 4$  Hz)

MS (ES)  $m/z = 398$  ( $\text{MH}^+$ )

30

HPLC = 95%

**Ejemplo 25:** N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-propil-2-propansulfonamida

15       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.92 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 1.4 (6H, d,  $J= 6.8$  Hz), 1.53-1.56 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.76 (2H, t,  $J= 7.6$  Hz), 7.2 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.61-7.63 (2H, m), 7.96-7.98 (1H, m), 8.1 (1H, a), 8.41 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J= 4$  Hz)

20      MS (ES) m/z = 384 (MH $^+$ )

HPLC = 98.05%

**Ejemplo 26:** N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-etansulfonamida

15       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.2 (3H, t,  $J= 7.6$  Hz), 2.48 (1H, s), 3.25 (2H, c,  $J= 7.2$  Hz), 4.54 (2H, s), 7.2 (1H, d,  $J= 4$  Hz), 7.64 (1H, t,  $J= 8.4$  Hz), 7.82-7.85 (1H, m), 7.99-8.03 (1H, m), 8.26-8.26 (1H, m), 8.42 (1H, s).8.79 (1H, d,  $J= 4.1$  Hz)

20      MS (ES) m/z = 366 (MH $^+$ )

HPLC = 97.7%

**Ejemplo 27:** N-metil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

25       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.92 (3H, s), 3.41 (3H, s), 7.17 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.48-7.51 (1H, m), 7.62-7.63 (2H, m), 7.90-7.94 (2H, m), 8.16-8.16 (1H, m), 8.24 (1H, d,  $J= 6.8$  Hz), 8.73-8.75 (1H, m), 8.90 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 9.36 (1H, s)

30      MS (ES) m/z = 408 (MH $^+$ )

HPLC = 99%

**Ejemplo 28:** N-etil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

5        $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 2.97  
 (3H, s), 3.82 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J= 4$  Hz),  
 7.48-7.51 (1H, m), 7.59-7.67 (2H, m), 7.90-7.94 (1H, m),  
 7.98-8.00 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J= 7.6$  Hz),  
 8.75 (1H, d,  $J= 4.8$  Hz), 8.9 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 9.36 (1H, s)  
 MS (ES)  $m/z = 422$  ( $\text{MH}^+$ )  
 10      HPLC = 100%

**Ejemplo 29:** N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

15       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.52-2.53 (1H, m), 3.12 (3H, s),  
 4.53-4.54 (2H, m), 7.17 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.48-7.52 (1H,  
 m), 7.65 (2H, t,  $J= 8$  Hz), 7.82-7.85 (1H, m), 7.92 (1H, t,  
 $J= 0.8$  Hz), 8.03-8.06 (1H, m), 8.24 (1H, d,  $J= 8.4$  Hz),  
 8.35 (1H, s), 8.75 (1H, d,  $J= 5.6$  Hz), 8.9 (1H, d,  $J= 5.6$   
 Hz), 9.37 (1H, s)  
 MS (ES)  $m/z = 432$  ( $\text{MH}^+$ )  
 HPLC = 96%

**Ejemplo 30:** N-metil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

25       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.4 (3H, t,  $J= 7.6$  Hz), 3.12  
 (2H, q,  $J= 7.6$  Hz), 3.44 (3H, s), 7.17 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz),  
 7.48-7.51 (1H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 7.88-7.93 (2H, m),  
 30      8.16 (1H, t,  $J= 2$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J= 8.4$  Hz), 8.74-8.75  
 (1H, m), 8.89 (1H, d,  $J= 5.2$  Hz), 9.36 (1H, s)  
 MS (ES)  $m/z = 422$  ( $\text{MH}^+$ )  
 HPLC = 100%

**Ejemplo 31:** N-etil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

5           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.35 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.33  
(3H, t, J= 7.2 Hz), 3.05 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.77 (2H, q,  
J= 7.2 Hz), 7.14 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.40-7.43 (1H, m),  
7.54-7.56 (2H, m), 7.82-7.85 (1H, m), 7.92-7.93 (1H, m),  
8.1 (1H, s), 8.13 (1H, d, J= 8 Hz), 8.66 (1H, d, J= 4.4  
Hz), 8.81 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.28 (1H, s)

10          MS (ES) m/z = 436 (MH<sup>+</sup>)  
HPLC = 95%

**Ejemplo 32:** N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

15          <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.47  
(1H, ), 3.26 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.54 (2H, d, J= 2.4 Hz),  
7.17 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.48-7.51 (1H, m), 7.63 (1H, t, J=  
7.6 Hz, 7.8-7.82 (1H, m), 7.89-7.93 (1H, m), 8.02-8.05 (1H,  
m), 8.23 (1H, d, J= 8 Hz), 8.3 (1H, t, J= 2 Hz), 8.73-8.75  
(1H, m), 8.89 (1H, d, J= 5.2 Hz), 9.36 (1H, s)

20          MS (ES) m/z = 446 (MH<sup>+</sup>)  
HPLC = 98%

25          **Ejemplo 33:** N-metil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

30          <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.92 (3H, s), 3.41 (3H, s), 7.2  
(1H, d, J= 4.4 Hz), 7.26-7.64 (2H, m), 7.71-7.73 (2H, m),  
7.93-7.96 (1H, m), 8.127-8.129 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.81-  
8.83 (3H, m)

MS (ES) m/z = 408 (MH<sup>+</sup>)  
HPLC = 95%

**Ejemplo 34:** N-etil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

5       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 2.96  
 (3H, s), 3.82 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz),  
 (1H, m), 5.73 (2H, d,  $J= 5.6$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J= 7.6$  Hz),  
 8.1 (1H, t,  $J= 2$  Hz), 8.57 (1H, s), 8.82-8.84 (3H, m)  
 MS (ES)  $m/z = 422$  ( $\text{MH}^+$ )  
 HPLC = 89%

10

**Ejemplo 35:** N-metil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

15       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 3.11  
 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 3.44 (3H, s), 7.2 (1H, d,  $J= 4.8$  Hz),  
 7.62-7.63 (2H, m), 7.71-7.72 (2H, m), 7.92-7.94 (1H, m),  
 8.13-8.14 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.81-8.83 (3H, m)  
 MS (ES)  $m/z = 422$  ( $\text{MH}^+$ )  
 HPLC = 94%

20

**Ejemplo 36:** N-etil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

25       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.13 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 1.318  
 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 3.04 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 3.77 (2H, q,  
 $J= 7.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J= 4.8$  Hz), 7.52-7.58 (2H, m),  
 7.61-7.94 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.71-8.73  
 (3H, m)  
 MS (ES)  $m/z = 436$  ( $\text{MH}^+$ )  
 HPLC = 89%

**Ejemplo 37:** N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

15       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 2.96 (3H, s), 3.82 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.58-7.60 (1H, m), 7.66 (1H, t,  $J= 8$  Hz), 7.71-7.73 (2H, m), 8.01 (1H, d,  $J= 7.6$  Hz), 8.1 (1H, t,  $J= 2$  Hz), 8.57 (1H, s), 8.82-8.84 (3H, m)

MS (ES)  $m/z = 422$  ( $\text{MH}^+$ )

10      HPLC = 89%

**Ejemplo 38:** N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

15       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.53 (1H, t,  $J= 2$  Hz), 3.11 (3H, s), 4.54 (2H, d,  $J= 2.4$  Hz), 7.2 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.66 (1H, t,  $J= 7.6$  Hz), 7.72-7.73 (2H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.03-8.05 (1H, m), 8.31 (1H, t,  $J= 2$  Hz), 8.56 (1H, s), 8.82-8.84 (3H, m)

20      MS (ES)  $m/z = 432$  ( $\text{MH}^+$ )

HPLC = 93%

**Ejemplo 39:** N-metil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

25       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.93 (3H, s), 3.42 (3H, s), 7.15-7.20 (3H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 7.94-7.99 (3H, m), 8.12-8.13 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz)

MS (ES)  $m/z = 425$  ( $\text{MH}^+$ )

30      HPLC = 98%

**Ejemplo 40:** N-etil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

10       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 2.97  
 5      (3H, s), 3.82 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 7.16-7.20 (3H, m), 7.56-  
 7.60 (1H, m), 7.65 (1H, t,  $J= 8$  Hz), 7.96-8.02 (3H, m), 8.1  
 (1H, t,  $J= 2$  Hz), 8.55 (1H, s), 8.79 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz)  
 MS (ES)  $m/z = 439$  ( $\text{MH}^+$ )  
 HPLC = 98%

10      **Ejemplo 41:** N-metil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

15       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 3.11  
 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 3.42 (3H, s), 7.13-7.17 (3H, m), 7.59-  
 7.61 (2H, m), 7.90-7.97 (3H, m,  $J= 8$  Hz), 8.13 (1H, a),  
 8.53 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz)  
 MS (ES)  $m/z = 439$  ( $\text{MH}^+$ )  
 HPLC = 94%

20      **Ejemplo 42:** N-etil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

25       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 1.41  
 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 3.1 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 3.84 (2H, q,  $J=$   
 7.2 Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.58 (2H, m), 7.94-8.01 (3H,  
 m), 8.1 (1H, a), 8.54 (1H, s), 8.77 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz)  
 MS (ES)  $m/z = 453$  ( $\text{MH}^+$ )  
 HPLC = 99%

**Ejemplo 43:** N-prop-2-inil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

5         <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.48  
             (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.27 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.54 (2H, d,  
             J= 2.4 Hz), 7.15-7.2 (3H, m), 7.64 (1H, t, J= 8 Hz), 7.81-  
             7.84 (1H, m), 7.96-8.04 (3H, m), 8.28 (1H, a), 8.56 (1H,  
             s), 8.79 (1H, d, J= 4.4 Hz)  
 10        MS (ES) m/z = 463 (MH+)  
           HPLC = 96%

**Ejemplo 44:** N-prop-2-inil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.54 (1H, t, J= 2 Hz), 3.1 (3H, s), 4.52 (2H, d, J= 2 Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.64 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.83-7.86 (1H, m), 7.94-7.96 (2H, m), 8.02-8.04 (1H, m), 8.3 (1H, t, J= 2 Hz), 8.54 (1H, s), 8.77 (1H, d, J= 4 Hz)

MS (ES) m/z = 449 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 96%

**Ejemplo 45:** N-metil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.93 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.9 (3H, s), 6.97-7.01 (2H, m), 7.12 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 7.94-7.99 (3H, m), 8.13 (1H, a), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 3.6 Hz)

MS (ES) m/z = 437 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 99%

**Ejemplo 46:** N-etil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

5            $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 2.97  
(3H, s), 3.82 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 3.9 (3H, s), 6.98-7.00  
(2H, m), 7.14 (1H, d,  $J= 4$  Hz), 7.59-7.60 (1H, m), 7.65  
(1H, t,  $J= 8$  Hz), 7.96-8.03 (3H, m), 8.1 (1H, t,  $J= 2$   
Hz) .8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J= 4$  Hz)  
MS (ES) m/z = 451 (MH+)

10           HPLC = 98%

**Ejemplo 47:** N-metil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

15            $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 3.13  
(2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 3.45 (3H, s), 3.9 (3H, s), 6.98-7.00  
(2H, m), 7.12 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.61-7.63 (2H, m), 7.93-  
7.98 (3H, m), 8.14 (1H, t,  $J= 1.2$  Hz), 8.55 (1H, s), 8.78  
(1H, d,  $J= 4$  Hz)  
MS (ES) m/z = 451 (MH+)

20           HPLC = 97%

**Ejemplo 48:** N-etil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

25            $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 1.43  
(3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 3.12 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 3.86 (2H, q,  
 $J= 7.2$  Hz), 3.91 (3H, s), 6.98-7.00 (2H, m), 7.14 (1H, d,  
 $J= 4$  Hz), 7.6-7.65 (2H, m), 7.96-8.02 (3H, m), 8.11 (1H, t,  
 $J= 1.6$  Hz), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J= 4$  Hz)  
MS (ES) m/z = 465 (MH+)

30           HPLC = 98%

**Ejemplo 49:** N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.48 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.27 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.9 (3H, s), 4.55 (2H, d, J= 2.4 Hz), 6.98-7.00 (2H, m), 7.13 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.64 (1H, t, J= 8 Hz), 7.80-7.83 (1H, m), 7.96-7.98 (2H, m). 8.03-8.05 (1H, m), 8.28 (1H, a), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 3.6 Hz)

MS (ES) m/z = 475 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 97%

**Ejemplo 50:** N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.53 (1H, t, J= 2 Hz), 3.11 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.53 (2H, d, J= 2 Hz), 6.98 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.63 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.82-7.84 (1H, m), 7.95 (2H, d, J= 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.31 (1H, t, J= 2 Hz), 8.54 (1H, s), 8.76 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 461 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 100%

**Ejemplo 51:** N-metil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.5 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.46 (3H, s), 7.18 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.34 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.65-7.67 (2H, m), 7.89 (2H, d, J= 8 Hz), 7.98-8.00 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.83 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 421 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 99%

**Ejemplo 52:** N-etil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

5           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.45  
(3H, s), 2.96 (3H, s), 3.82 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.15 (1H,  
d, J= 4.4 Hz), 7.29-7.3 (2H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.83-  
7.85 (2H, m), 7.99-8.02 (1H, m), 8.1 (1H, t, J= 2 Hz), 8.53  
(1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.8 Hz)  
MS (ES) m/z = 435 (MH+)  
10          HPLC = 96%

**Ejemplo 53:** N-metil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

15          <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.46  
(3H, s), 3.12 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.44 (3H, s), 7.13 (1H,  
d, J= 4 Hz), 7.31 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.61-7.63 (2H, m),  
7.85-7.87 (2H, m), 7.92-7.93 (1H, m), 8.13-8.14 (1H, m),  
8.54 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.4 Hz)  
20          MS (ES) m/z = 435 (MH+)  
HPLC = 98%

**Ejemplo 54:** N-etil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

25          <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.22 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.42  
(3H, t, J= 7.2 Hz), 2.46 (3H, s), 3.11 (2H, q, J= 7.2 Hz),  
3.85 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.15 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.31 (2H,  
d, J= 8.2 Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 7.84-7.86 (2H, m), 8 (1H,  
d, J= 7.6 Hz), 8.11 (1H, t, J= 1.6 Hz), 8.54 (1H, s), 8.8  
(1H, d, J= 4.4 Hz)  
MS (ES) m/z = 449 (MH+)  
HPLC = 100%

**Ejemplo 55:** N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.46 (3H, s), 2.48 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.27 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.54 (2H, d, J= 2.4 Hz), 7.14 (1H, d, J= 4 Hz), 7.31 (2H, d, J= 8 Hz), 7.63 (1H, t, J= 8 Hz), 7.81-7.86 (3H, m), 8.03 (1H, d, J= 8 Hz), 8.28 (1H, t, J= 2 Hz), 8.54 (1H, s), 8.8 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 459 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 98%

**Ejemplo 56:** N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.46 (3H, s), 2.53 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.11 (3H, s), 4.54 (2H, d, J= 2.4 Hz), 7.14 (1H, d, J= 4 Hz), 7.3 (2H, d, J= 8 Hz), 7.64 (1H, t, J= 8 Hz), 7.83-7.86 (3H, m), 8.03-8.05 (1H, m), 8.31 (1H, t, J= 2 Hz), 8.54 (1H, s), 8.8 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 445 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 98%

**Ejemplo 57:** N-metil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.93 (3H, s), 3.42 (3H, s), 7.15 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.49-7.52 (2H, m), 7.58-7.63 (3H, m), 7.92-7.94 (3H, m), 8.13 (1H, a), 8.54 (1H, s), 8.81 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 407 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 96%

**Ejemplo 58:** N-etil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

5        $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 2.97  
 (3H, s), 3.82 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz),  
 7.49-7.52 (2H, m), 7.56-7.67 (3H, m), 7.91-7.94 (2H, m),  
 7.80-8.02 (1H, m), 8.11 (1H, t,  $J= 2$  Hz), 8.53 (1H, s),  
 8.82 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz)  
 MS (ES)  $m/z = 421$  ( $\text{MH}^+$ )  
 10      HPLC = 98%

**Ejemplo 59:** N-metil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

15       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 3.11  
 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 3.43 (3H, s), 7.15 (1H, a), 7.47-7.61  
 (5H, m), 7.91 (3H, d,  $J= 7.6$  Hz), 8.14 (1H, s), 8.52 (1H,  
 s), 8.79 (1H, a)  
 MS (ES)  $m/z = 421$  ( $\text{MH}^+$ )  
 20      HPLC = 98%

**Ejemplo 60:** N-etil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

25       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 1.42  
 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 1.56 (3H, s), 3.11 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz),  
 3.85 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J= 4.4$  Hz), 7.49-7.53  
 (2H, m), 7.58-7.66 (3H, m), 7.92-7.94 (2H, m), 8.01 (1H, d,  
 $J= 7.6$  Hz), 8.11 (1H, t,  $J= 1.6$  Hz), 8.54 (1H, s), 8.82  
 (1H, d,  $J= 4.8$  Hz)  
 MS (ES)  $m/z = 435$  ( $\text{MH}^+$ )  
 HPLC = 100%

**Ejemplo 61:** N-prop-2-inil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.48  
 5 (1H, t, J= 2.8 Hz), 3.27 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.54 (2H, d,  
 J= 2.8 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.49-7.52 (2H, m),  
 7.58-7.66 (2H, m), 7.82 (1H, d, J= 8 Hz), 7.93 (2H, d, J= 6.8 Hz), 8.04 (1H, d, J= 8 Hz), 8.29 (1H, a), 8.54 (1H, s), 8.81 (1H, d, J= 4.4 Hz)

10 MS (ES) m/z = 445 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 97%

**Ejemplo 62:** N-prop-2-inil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.53 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.12 (3H, s), 4.54 (2H, d, J= 2.4 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.49-7.53 (2H, m), 7.58-7.60 (1H, m), 7.65 (1H, t, J= 8 Hz), 7.84-7.86 (1H, m), 7.92-7.94 (2H, m), 8.04 (1H, d, J= 8 Hz), 8.32 (1H, t, J= 2 Hz), 8.54 (1H, s), 8.82 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 431 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 97%

25 **Ejemplo 63:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-feniletenesulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.35 (3H, s), 6.78 (1H, d, J= 15.5 Hz), 7.13 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.21 (1H, dd), 7.48-7.52 (6H, m), 7.6-7.63 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.92-7.96 (1H, m), 8.06 (1H, dd), 8.13 (1H, m). 8.53 (1H, m). 8.8 (1H, d, J= 4.6 Hz)

MS (ES) m/z = 501 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 96.98%

**Ejemplo 64:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2,2,2-trifluoroetansulfonamida

5           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.48 (3H, s), 3.87 (2H, c, J= 9.1 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.21 (1H, dd), 7.65-7.67 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, dd), 7.98-8.02 (1H, m), 10 8.09 (1H, dd), 8.2 (1H, m). 8.7 (1H, s). 8.84 (1H, d, J= 4.6 Hz)

MS (ES) m/z = 481 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 99.05%

15          **Ejemplo 65:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-clorobencenosulfonamida

20          <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.47 (3H, s), 7.06 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.46-7.57 (4H, m), 7.7-7.72 (1H, m), 7.92-8 (3H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.8 (1H, d, J= 4.6 Hz)

MS (ES) m/z = 510 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 99.81%

25          **Ejemplo 66:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-3-clorobencenosulfonamida

30          <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.27 (3H, s), 7.11 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.19-7.61 (7H, m), 7.7-7.72 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.97-8.01 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.68 (1H, s), 8.81 (1H, d, J= 4.6 Hz)

MS (ES) m/z = 510 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 97.44%

**Ejemplo 67:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-4-clorobencenosulfonamida

5       <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.25 (3H, s), 7.1 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.2-7.24 (1H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.46-7.6 (5H, m), 7.72 (1H, dd), 7.85-7.87 (1H, m), 7.95-8 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.69 (1H, s). 8.82 (1H, d, J= 4.6 Hz)  
 MS (ES) m/z = 510 (MH<sup>+</sup>)

10      HPLC = 99.69%

**Ejemplo 68:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2,4-diclorobencenosulfonamida

15      <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.46 (3H, s), 7.08 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.21 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.46-7.59 (3H, m), 7.71 (1H, dd), 7.87-7.98 (3H, m), 8.09 (1H, dd), 8.67 (1H, s), 8.81 (1H, d, J= 4.6 Hz)  
 MS (ES) m/z = 543 (MH<sup>+</sup>)

20      HPLC = 98.04%

**Ejemplo 69:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-3,4-diclorobencenosulfonamida

25      <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.27 (3H, s), 7.11 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.21 (1H, dd), 7.37-7.47 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.7-7.72 (2H, m), 7.86-7.88 (1H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.09 (1H, dd), 8.67 (1H, s). 8.81 (1H, d, J= 4.6 Hz)  
 MS (ES) m/z = 543 (MH<sup>+</sup>)

30      HPLC = 98.03%

**Ejemplo 70:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-cianobencenosulfonamida

5            $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.41 (3H, s), 7.15 (1H, d,  $J=4.6$  Hz), 7.2 (1H, dd), 7.34-7.39 (1H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 7.69-7.77 (3H, m), 7.83-7.87 (1H, m), 7.91-8.01 (3H, m), 8.1 (1H, dd), 8.63 (1H, s). 8.79 (1H, d,  $J=4.6$  Hz)  
    MS (ES) m/z = 500 (MH+)  
    HPLC = 99.32%

10           **Ejemplo 71:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-3-cianobencenosulfonamida

15            $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.28 (3H, s), 7.13 (1H, d,  $J=4.6$  Hz), 7.19-7.22 (1H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.56-7.72 (3H, m), 7.83-7.97 (5H, m), 8.09 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.66 (1H, s), 8.81 (1H, d,  $J=4.6$  Hz)  
    MS (ES) m/z = 500 (MH+)  
    HPLC = 96.69%

20           **Ejemplo 72:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-4-cianobencenosulfonamida

25            $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.28 (3H, s), 7.12 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 7.2-7.32 (3H, m), 7.58 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.71-7.83 (4H, m), 7.91 (1H, a), 7.99 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 8.68 (1H, s), 8.83 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)  
    MS (ES) m/z = 500 (MH+)  
    HPLC = 97.9%

**Ejemplo 73:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-3-nitrobencenosulfonamida

5           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.3 (3H, s), 7.12 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.22 (1H, dd), 7.38-7.43 (1H, m), 7.6 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.7-7.77 (2H, m), 7.86-7.97 (3H, m), 8.09 (1H, dd), 8.4-8.5 (2H, m), 8.6 (1H, s). 8.8 (1H, d, J= 4.6 Hz)  
MS (ES) m/z = 520 (MH<sup>+</sup>)  
HPLC = 99.14%

10

**Ejemplo 74:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-4-nitrobencenosulfonamida

15           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.3 (3H, s), 7.13 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.23 (1H, dd, J= 4.8 - 0.9 Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.6 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J= 4.8 - 3.6 Hz), 7.82 (2H, d, J= 9.1 Hz), 7.9 (1H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.07 (1H, dd). 8.36 (2H, d, J= 9.1 Hz). 8.66 (1H, s). 8.83 (1H, d, J= 4.6 Hz)  
20           MS (ES) m/z = 520 (MH<sup>+</sup>)  
HPLC = 96.18%

20

**Ejemplo 75:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-tiofensulfonamida

25

30           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.35 (3H, s), 7.13-7.18 (2H, d), 7.23-7.31 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 7.93 (1H, d, J= 1.5 Hz), 8.06 (1H, dd, J= 7.9 - 1.2 Hz), 8.14 (1H, m), 8.72 (1H, s). 8.85 (1H, d, J= 4.3 Hz)  
MS (ES) m/z = 481 (MH<sup>+</sup>)  
HPLC = 98.82%

**Ejemplo 76:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-5-metil-4-isoxazolilsulfonamida

5        $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.3 (3H, s), 3.29 (3H, s), 7.11 (1H, d,  $J= 4.2$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J= 5.2 - 3.9$  Hz), 7.51-7.55 (1H, m), 7.63 (1H, t,  $J= 7.9$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J= 5.2 - 1.2$  Hz), 7.91-7.94 (2H, m), 8.07 (1H, dd), 8.32 (1H, d,  $J= 0.6$  Hz). 8.7 (1H, s). 8.82 (1H, d,  $J= 4.2$  Hz)

10      MS (ES) m/z = 480 (MH $^+$ )

HPLC = 96.78%

**Ejemplo 77:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-trifluorometil-5-metil-3-furilsulfonamida

15       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.23 (3H, s), 3.3 (3H, s), 7.11 (1H, d,  $J= 4.6$  Hz), 7.2-7.24 (1H, m), 7.52-7.66 (2H, m), 7.72 (1H, dd,  $J= 4.9 - 1.2$  Hz), 7.91-7.95 (2H, m), 8.07 (1H, dd), 8.67 (1H, s), 8.82 (1H, d,  $J= 4.2$  Hz)

20      MS (ES) m/z = 547 (MH $^+$ )

HPLC = 98.88%

**Ejemplo 78:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-6-(morfolin-4-il)-3-piridilsulfonamida

25       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.24 (3H, s), 3.62-3.67 (4H, m), 3.78-3.82 (4H, m), 6.55 (1H, d,  $J= 9.1$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J= 4.2$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J= 4.9 - 3.6$  Hz), 7.36-7.4 (1H, m), 7.53-7.6 (2H, m), 7.72 (1H, dd,  $J= 4.9 - 1.2$  Hz), 7.93-8.01 (2H, m). 8.1-8.12 (1H, m). 8.39 (1H, d,  $J= 2.4$  Hz). 8.69 (1H, s). 8.81 (1H, d,  $J= 4.6$  Hz)

MS (ES) m/z = 561 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 98.7%

**Ejemplo 79:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2,4-dimetil-5-tiazolilsulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.22 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.35 (3H, s), 7.11 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.2 (1H, dd), 7.43-7.47 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.93-7.94 (1H, m), 7.97-8.02 (1H, m). 8.09 (1H, dd, J= 3.7 - 1.1 Hz). 8.68 (1H, s). 8.81 (1H, d, J= 4.6 Hz)

MS (ES) m/z = 510 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 99.18%

15

**Ejemplo 80:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-ciclopropilsulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95-1.06 (2H, m), 1.09-1.18 (2H, m), 2.4-2.51 (1H, m), 3.44 (3H, s), 7.16 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.58-7.73 (3H, m), 7.96 (1H, m), 8.11 (1H, m), 8.16 (1H, m). 8.71 (1H, s). 8.82 (1H, d, J= 4.2 Hz)

MS (ES) m/z = 439 (MH<sup>+</sup>)

25

HPLC = 96.7%

**Ejemplo 81:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencilsulfonamida

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.21 (3H, s), 4.39 (2H, s), 7.1 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.2-7.24 (1H, m), 7.33-7.47 (6H, m), 7.54-7.6 (1H, m), 7.71 (1H, d, J= 4.9 Hz), 7.87-7.92 (2H,

m), 8.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 8.74 (1H, s). 8.83 (1H, d, J= 4.6 Hz)

MS (ES) m/z = 489 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 97.95%

5

**Ejemplo 82:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-vinilsulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.32 (3H, s), 6.08 (1H, d, J= 9.7 Hz), 6.26 (1H, d, J= 16.4 Hz), 6.51 (1H, dd, J= 16.4 - 9.7 Hz), 7.15 (1H, d, J= 4.2 Hz), 7.2 (1H, dd, J= 4.8 - 3.9 Hz), 7.53-7.64 (2H, m), 7.7 (1H, dd, J= 4.8 - 1.2 Hz), 7.94-7.98 (1H, m), 8.06-8.11 (2H, m)

MS (ES) m/z = 425 (MH<sup>+</sup>)

15

HPLC = 97.53%

**Ejemplo 83:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-3,5-dimetil-4-isoxazolilsulfonamida

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.12 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.31 (3H, s), 7.1 (1H, d, J= 4.5 Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.52-7.66 (2H, m), 7.71 (1H, d, J= 5.5 Hz), 7.93-7.96 (2H, m), 8.07 (1H, d, J= 3.6 Hz), 8.69 (1H, s). 8.82 (1H, d, J= 4.2 Hz)

25

MS (ES) m/z = 494 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 99.17%

**Ejemplo 84:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-1,3,5-trimetil-4-pirazolilsulfonamida

30

5           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.09 (3H, s), 2.1 (3H, s), 3.24  
 (3H, s), 3.7 (3H, s), 7.1 (1H, d, J= 4.2 Hz), 7.2 (1H, dd,  
 J= 4.8 - 3.6 Hz), 7.45-7.59 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.9-  
 7.98 (2H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.8 (1H, d,  
 J= 4.2 Hz)

MS (ES) m/z = 507 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 94.68%

10           **Ejemplo 85:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo  
 [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-propansulfonamida

15           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.06 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.92-  
 1.97 (2H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.43 (3H, s), 7.16 (1H, d,  
 J= 4.2 Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.62-7.64 (2H, m), 7.72 (1H,  
 m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.11-8.14 (2H, m).8.71 (1H, s).8.83  
 (1H, d, J= 4.6 Hz)

MS (ES) m/z = 441 (MH<sup>+</sup>)

HPLC = 97.75%

20           **Ejemplo 86:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo  
 [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-butansulfonamida

25           <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.93 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.44  
 (2H, m), 1.77-1.89 (2H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.43 (3H,  
 s), 7.16 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.2 (1H, dd, J= 5.2 - 3.9 Hz),  
 7.61-7.64 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J= 5.2 - 1.2 Hz), 7.91-  
 7.96 (1H, m).8.1 (1H, dd, J= 3.9 - 1.2 Hz).8.14 (1H, m).8.7  
 (1H, s).8.82 (1H, d, J= 4.3 Hz)

MS (ES) m/z = 455 (MH<sup>+</sup>)

30           HPLC = 98.54%

**Ejemplo 87:** N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo  
 [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-ciclopentilmetansulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23-1.34 (2H, m), 1.56-1.66  
 (4H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.32-2.44 (1H, m), 3.08 (2H, d,  
 J= 7 Hz), 3.42 (3H, s), 7.16 (1H, d, J= 4.2 Hz), 7.2 (1H,  
 dd, J= 4.9 - 3.9 Hz), 7.61-7.63 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J=  
 4.9 - 1.2 Hz). 7.91-7.96 (1H, m). 8.09-8.14 (2H, m). 8.7 (1H,  
 s). 8.82 (1H, d, J= 4.2 Hz)  
 MS (ES) m/z = 481 (MH+)  
 HPLC = 96.43%

**Ejemplo 90:** Comprimidos de 2.5 mg

Compuesto del Ejemplo 4	2.5	mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6	mg
Croscaramelosa sódica	12.0	mg
Talco	4.0	mg
Estearato de magnesio	1.5	mg
Polisorbato 80	1.0	mg
Lactosa	75.0	mg
Hidroxipropil metilcelulosa	3.0	mg
Polietilenglicol 4000	0.5	mg
Dióxido de titanio E171	1.5	mg
<u>Celulosa microcristalina c.s.h.</u>	<u>125.0</u>	<u>mg</u>

**Ejemplo 91:** Cápsulas de 5 mg

5

Compuesto del Ejemplo 4	5.0	mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6	mg
Crospovidona	12.0	mg
Talco	4.0	mg
Estearato de magnesio	1.5	mg
Laurilsulfato sódico	1.5	mg
Lactosa	77.0	mg
Gelatina	28.5	mg
Dióxido de titanio E171	1.5	mg
Indigotina E132	0.02	mg
<u>Celulosa microcristalina c.s.h.</u>	<u>155.0</u>	<u>mg</u>

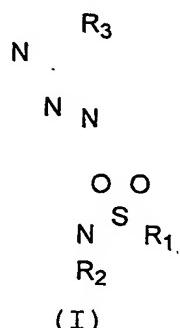
**Ejemplo 92:** Gotas orales

Compuesto del Ejemplo 4	0.25	g
Propilenglicol	10.0	g
Glicerina	5.0	g
Sacarina sódica	0.1	g

Polisorbato 80	1.0	g
Esencia de limón	0.2	g
Etanol	25.0	mL
Agua purificada c.s.h.	100.0	mL

## REIVINDICACIONES

1. Mejoras en el objeto de la Patente de Invención N° P200301746 que se refiere a "N-[3-(3-SUSTITUIDAS-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-IL)-FENIL]-SULFONAMIDAS Y COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS", que comprende los compuestos de fórmula (I)



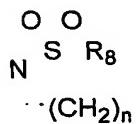
y sus sales farmacéuticamente aceptables;  
donde

15  $\text{R}_1$  se selecciona entre alquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ), alquenil( $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$ ),  $\omega,\omega,\omega$ -trifluoroalquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ), cicloalquil( $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ ), cicloalquil( $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ )alquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ), -O-alquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ), -NH-alquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ), -N(dialquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )), alquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-O-alquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ), alquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-NH-alquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ), alquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-N(dialquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )), fenil, fenil monosustituido, fenil disustituido, fenilalquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ), fenilalquenil( $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$ ), furanil, furanil sustituido, isoxazolil, isoxazolil sustituido, pirazolil, pirazolil sustituido, tienil, tienil sustituido, tiazolil, tiazolil sustituido, piridil y piridil sustituido;

20  $\text{R}_2$  se selecciona entre hidrógeno, alquil( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ), alquenil( $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$ ), alquinil( $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$ ) y cicloalquil( $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ ); o bien

25

$R_1$  y  $R_2$  forman un ciclo de estructura:



5

donde  $n$  es un entero de 0 a 3 inclusive;

$R_3$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquil( $C_1-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ ), alquenil( $C_2-C_6$ ), alquinil( $C_2-C_6$ ), -O-alquil( $C_1-C_6$ ), halo-alquil( $C_1-C_6$ ), -CN, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -NH-R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO-NHR<sub>6</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -C(NR<sub>7</sub>)R<sub>6</sub>, fenil, fenil sustituido, heteroaril y heteroaril sustituido;

10

$R_4$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente entre alquil( $C_1-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ ), aril y heteroaril;

15

$R_6$  se selecciona entre hidrógeno, alquil( $C_1-C_6$ ), alquenil( $C_2-C_6$ ), alquinil( $C_2-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ ), fenil, fenil sustituido, furanil, furanil sustituido, tienil, tienil sustituido, tiazolil, tiazolil sustituido, piridil y piridil sustituido;

20

$R_7$  se selecciona entre alquil( $C_1-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ ), -OH, -O-alquil( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )-O-alquil( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )-NH-alquil( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )-N(dialquil( $C_1-C_6$ )), fenil, fenil monosustituido, furanil, tienil, tiazolil y piridil; y

25

$R_8$  se selecciona entre hidrógeno, alquil( $C_1-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ ), aril y heteroaril sustituido o no.

30

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $R_1$  y  $R_2$  son grupos independientes y tienen los significados definidos en la fórmula (I) y  $R_3$  es un grupo ciano.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 donde  $R_1$  se selecciona entre entre metil, etil e i-propil; y  $R_2$

se selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil y 2-propinil.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman conjuntamente un grupo 1,3-propileno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos independientes y tienen los significados definidos en la fórmula (I) y R<sub>3</sub> es un grupo benzoil.

10

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 donde R<sub>1</sub> se selecciona entre metil y etil; y R<sub>2</sub> se selecciona entre metil, etil y 2-propinil.

15

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos independientes y tienen los significados definidos en la fórmula (I) y R<sub>3</sub> es un grupo 4-fluorobenzoil.

20

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 donde R<sub>1</sub> se selecciona entre metil y etil; y R<sub>2</sub> se selecciona entre metil, etil y 2-propinil.

25

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos independientes y tienen los significados definidos en la fórmula (I) y R<sub>3</sub> es un grupo 4-metilbenzoil.

30

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 donde R<sub>1</sub> se selecciona entre metil y etil; y R<sub>2</sub> se selecciona entre metil, etil y 2-propinil.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos independientes y tienen los significados definidos en la fórmula (I) y R<sub>3</sub> es un grupo 4-metoxibenzoil.
- 5
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 donde R<sub>1</sub> se selecciona entre metil y etil; y R<sub>2</sub> se selecciona entre metil, etil y 2-propinil.
- 10 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos independientes y tienen los significados definidos en la fórmula (I) y R<sub>3</sub> es un grupo 5-metil-1,2,4-oxadiazolil-3-il.
- 15 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 donde R<sub>1</sub> es metil y R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno y etil.
- 20 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos independientes y tienen los significados definidos en la fórmula (I) y R<sub>3</sub> es un grupo piridil-2-carbonil.
- 25 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 donde R<sub>1</sub> se selecciona entre metil y etil; y R<sub>2</sub> se selecciona entre metil, etil y 2-propinil.
- 30 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos independientes y tienen los significados definidos en la fórmula (I) y R<sub>3</sub> es un grupo piridil-4-carbonil.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 donde R<sub>1</sub> se selecciona entre metil y etil; y R<sub>2</sub> se selecciona entre metil, etil y 2-propinil.

5 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos independientes y tienen los significados definidos en la fórmula (I) y R<sub>3</sub> es un grupo tiofen-2-carbonil.

10 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 donde R<sub>1</sub> se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, 2-feniletenil, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 2,4-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 4-cianofenil, 3-nitrofenil, 4-nitrofenil, 2-tienil, 5-metil-4-isoxazolil, 5-metil-2-trifluorometil-3-furil, 4-(4-morfolinil)-3-piridil, 2,4-dimetil-5-tiazolil, ciclopropil, bencil, vinil, 3,5-dimetil-4-isoxazolil, 1,3,5-trimetil-4-pirazolil y ciclopentilmetyl; y R<sub>2</sub> se selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil y 2-propinil.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman conjuntamente un grupo 1,3-propileno.

25 22. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 y 3 donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo consistente en:

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-metansulfonamida;

30 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-propil-etansulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-etansulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-propan-2-sulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-etansulfonamida;

5 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-butil-etansulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-2-propansulfonamida; .....

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-2-propansulfonamida; .....

10 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-butil-2-propansulfonamida; .....

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-propil-2-propansulfonamida; y .....

15 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-etansulfonamida. ....

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 donde dicho compuesto es 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidina. ....

24. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 5 y 6 donde dicho compuesto se selecciona entre:

N-metil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

30 N-etil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida; y .....

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida.

25. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 7 y 8  
5 donde dicho compuesto se selecciona entre:

N-metil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

10 N-metil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

15 N-prop-2-inil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida; y

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida.

26. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 9 y  
20 10 donde dicho compuesto se selecciona entre:

N-metil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

25 N-metil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

30 N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida; y

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida.

27. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 11 y  
12 donde dicho compuesto se selecciona entre:

N-metil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-  
7-il]-fenil}-metansulfonamida;

5 N-etil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-  
7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-  
7-il]-fenil}-etansulfonamida;

10 N-etil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-  
7-il]-fenil}-etansulfonamida;

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida; y

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida.

15

28. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 13 y  
14 donde dicho compuesto se selecciona entre:

N-{3-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida; y

20 N-etil-N-{3-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazolo  
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida.

29. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 15 y  
16 donde dicho compuesto se selecciona entre:

25 N-metil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

30 N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida; y  
N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida.

5

30. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 17 y 18 donde dicho compuesto se selecciona entre:

N-metil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

10 N-etil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

15 N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida; y  
N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida.

20

31. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 19 y 20 donde dicho compuesto se selecciona entre:

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

25 N-propil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

30 N-prop-2-inil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

N-butil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida;

5 N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida;  
N-propil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida;  
N-butil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida;

10 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-2-feniletenesulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-2,2,2-trifluoroetansulfonamida;

15 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-2-clorobencenosulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-3-clorobencenosulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-4-clorobencenosulfonamida;

20 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-2,4-diclorobencenosulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-3,4-diclorobencenosulfonamida;

25 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-2-ciano-bencenosulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-3-ciano-bencenosulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-4-ciano-bencenosulfonamida;

30 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]  
pirimidin-7-il]-fenil}-3-nitro-bencenosulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-4-nitro-bencenosulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-2-tiofensulfonamida;

5 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-5-metil-4-isoxazolil-sulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-2-trifluorometil-5-metil-3-furil- sulfonamida;

10 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-6-(morfolin-4-il)-3-piridil- sulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-2,4-dimetil-5-tiazolil-sulfonamida;

15 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-ciclopropilsulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-bencilsulfonamida;

20 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-vinilsulfonamida;  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-3,5-dimetil-4-isoxazolil- sulfonamida;

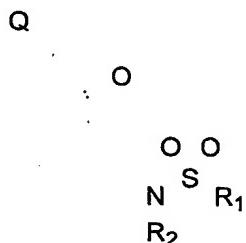
25 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-1,3,5-trimetil-4-pirazolil- sulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-propansulfonamida;

30 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-butansulfonamida; y  
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-ciclopentilmetansulfonamida.

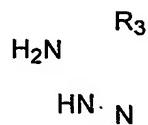
32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 donde dicho compuesto es 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

5 33. Un procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción del intermedio (II):



(II)

10 donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen igual significado que en (I) y  $Q$  es un grupo saliente adecuado seleccionado entre  $\text{N}(\text{dialquil(C}_1\text{-C}_6\text{)})$ , alquiltio( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), con el intermedio (III):



(III)

20 donde  $\text{R}_3$  tiene igual significado que en (I) y opcionalmente, tratamiento de los compuestos de la reivindicación 1 en forma de base libre con un ácido para formar la sal correspondiente.

34. Un procedimiento según la reivindicación 33 caracterizado porque se utiliza el intermedio de fórmula (II) donde Q se selecciona entre dimetilamino, metiltio y metoxi.

5

35. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

10

36. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad  $\alpha 1$  del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

15

20

25

30

37. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad  $\alpha 2$  del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

38. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la ansiedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

5           39. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la epilepsia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

10           40. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las alteraciones del sueño en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

15           41. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del insomnio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

20           42. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

25           43. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la inducción de anestesia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

30           44. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

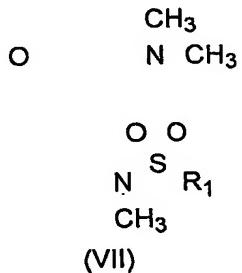
45. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la inducción de relajación muscular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

5

46. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en asociación con excipientes terapéuticamente inertes.

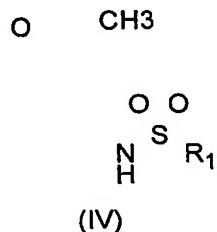
10

47. Un procedimiento para la obtención del intermedio de fórmula (VII):



15

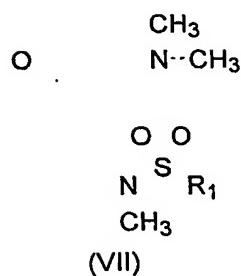
donde  $\text{R}_1$  tiene igual significado que en (I), caracterizado por la reacción del intermedio de fórmula (IV):



20

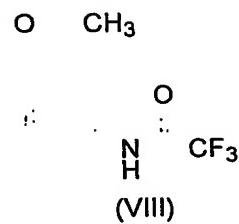
donde  $\text{R}_1$  tiene igual significado que en las precedentes estructuras, con el dimetil acetal de la  $\text{N},\text{N}$ -dimetilformamida.

48. Un procedimiento para la obtención del intermedio de fórmula (VII):



5

donde  $\text{R}_1$  tiene igual significado que en (I), caracterizado por la reacción de la N-(3-acetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (VIII):



10

y el dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida, seguido de la formación de la sulfonamida por reacción con el correspondiente cloruro de ácido sulfónico.

15

PCT/EP2004/008208



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**